

## PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/83202>

Please be advised that this information was generated on 2019-12-04 and may be subject to change.



# Horen, daar gaat het om

AFSCHEIDSREDE DOOR PROF. DR. C.W.R.J. CREMERS

Radboud Universiteit Nijmegen



## AFSCHEIDSREDE

PROF. DR. C.W.R.J. CREMERS



In de rede bij zijn afscheid als hoogleraar KNO-Otologie bespreekt professor Cor Cremers achtereenvolgens ontwikkelingen in de otogenetica (studies naar de erfelijkheid van slechthorendheid en doofheid), in de oorheelkunde en in de toepassing van (deels) implanteerbare hoortoestellen. Daarbij gaat hij met

name in op de betekenis voor en de bijdragen van de afdeling Keel-, Neus- en Oorheelkunde van het UMC St Radboud. Wetenschap en kliniek gaan hier hand in hand, onder het eenvoudige motto: horen, daar gaat het om.

Cor Cremers (Heerlen, 1945) neemt met deze rede afscheid als hoogleraar KNO-Otologie aan de Radboud Universiteit Nijmegen/ het UMC St Radboud. Hij bekleedde deze leerstoel sinds 1998. Cremers geniet internationale bekendheid om zijn kennis en kunde van (aangeboren) middenoor- en gehoorgangafwijkingen. Hij introduceerde in 1988 in Nederland het in het schedelbeen verankerde beengeleidingshoortoestel (BAHA), in 1996 het implanteerbare hoortoestel Vibrant Soundbridge en in 2001 de Otologics ME7. Cremers geldt als een pionier op het gebied van het klinisch wetenschappelijk onderzoek naar erfelijk gehoorverlies. Zijn wetenschappelijke verdiensten zijn internationaal bekroond met de Giovanni Piovani en de Anders Tjellström-award. Hij is erelid van de Nederlands-Vlaamse Werkgroep voor Paediatrische Otorhinolaryngologie. In 2009 is hij geridderd in de Orde van de Nederlandse Leeuw.



HOREN, DAAR GAAT HET OM



## **Horen, daar gaat het om**

*Rede uitgesproken bij het afscheid als hoogleraar KNO – Otologie aan het UMC St Radboud/  
de Radboud Universiteit Nijmegen op vrijdag 7 mei 2010*

**door prof. dr. C.W.R.J. Cremers**

Vormgeving en opmaak: Nies en Partners bno, Nijmegen

Fotografie omslag: Bert Beelen

Drukwerk: Drukkerij Roos en Roos, Arnhem

ISBN 978-90-9025392-3

© Prof. dr. C.W.R.J. Cremers, Nijmegen, 2010

Niets uit deze uitgave mag worden vermenigvuldigd en/of openbaar worden gemaakt middels druk, fotokopie, microfilm, geluidsband of op welke andere wijze dan ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de copyrighthouder.

*Mijnheer de rector magnificus, zeer gewaardeerde toehoorders,*

#### PROLOOG

In deze afscheidsrede wil ik mij beperken tot slechts enkele onderwerpen uit de Otologie. Onderwerpen die in wetenschappelijke, diagnostische, ja zelfs in curatieve zin opzien baren. Het eerste deel zal gaan over de otogenetica, dus over studies naar de erfelijkheid van slechthorendheid en doofheid en wat wij daar nu al uit leren over hoe het binnenoor op moleculair niveau werkt. In het tweede deel van deze rede zal ik enkele oorheelkundige ontwikkelingen met u bespreken, met name het belang om bij de oorchirurgie de bouw en daarmee de functie van het middenoor maximaal te behouden. Tot slot zal het gaan over de toepassing van enkele typen (deels) implanteerbare hoortoestellen, ook een gebied waar de KNO-Nijmegen een voortrekkersrol vervult.

#### DE OTOGENETICA

Mijn inaugurele rede in 1998 had als titel *Horen, de code wordt gekraakt*<sup>1</sup>, terwijl de handelseditie van die rede als titel had *Horen, een symfonie van 1000 genen*<sup>2</sup>. Beide titels duiden aan dat wij, door de oorzaken van erfelijk gehoorverlies op moleculair niveau te bestuderen, nu achterhalen hoe het binnenoor, dus het gehoor, op moleculair niveau werkt en hoe buitengewoon complex dit samenspel van o zo vele genen, ja mogelijk wel een duizendtal, is. Terecht kunnen wij hiervoor de metafoor van een symfonie gebruiken.

In die eerdere rede heb ik belicht, dat al zo'n 160 jaar in Europa belangrijke systematische studies naar de oorzaken van erfelijke slechthorendheid zijn verricht. De in 1880<sup>3</sup> nog als directe erfgang beschreven overerving noemen wij nu de autosomaal dominante overervingswijze en de toen aan de hand van stambomen nog als indirecte erfgang beschreven overerving noemen wij nu de autosomaal recessieve erfgang.<sup>3-6</sup>

#### DE EERSTE STUDIES OVER ERFELIJKE SYNDROMEN MET GEHOORVERLIES

Soms zag men binnen één familie met een als erfelijk geduide vorm van slechthorendheid dat er tevens sprake was van een opmerkelijke combinatie van andere lichaamskenmerken. Lichaamskenmerken die op zich zelf onbeduidend kunnen zijn, maar wanneer die nu juist in een bijzondere combinatie samenkomen, blijkt dit ineens betekenisvol te zijn.

Men spreekt van een syndroom wanneer, liefst door herhaalde beschrijvingen van dat combinatiebeeld in verschillende families, aannemelijk gemaakt is dat er een erfelijk bepaalde wetmatigheid achter het voorkomen van die specifieke combinatie van kenmerken schuil gaat. Zo zijn de allereerste beschrijvingen van de meest frequente erfelijke doofheidssyndromen al van voor of rond 1900<sup>6-20</sup>, dus uit een periode dat de toen al vele tientallen jaren los van elkaar bestaande zelfstandige specialismen otologie en laryngologie in de verschillende landen op nationaal niveau al net wel of net nog niet in hetzelfde specialisme Keel-, Neus- en Oorheelkunde verenigd werden.

#### HET ONTSTAAN VAN DE KLINISCHE GENETICA

Pas in de jaren zestig en zeventig van de vorige eeuw kwam de kennis over erfelijke syndromen met als kenmerk slechthorendheid of doofheid echt goed op gang. Er verschenen in de volgende decaden tot op de dag van vandaag allerlei handboeken, waarin deze syndromen, inmiddels wel vijfhonderd in getal, als in een catalogus beschreven worden, waardoor deze boeken als hulpmiddel bij de klinische diagnostiek gebruikt kunnen worden.<sup>21-38</sup>

Nog steeds wordt verondersteld dat veranderingen in totaal wel zo'n vijfhonderd verschillende genen voor die vijfhonderd verschillende erfelijke syndromen met gehoorverlies als kenmerk verantwoordelijk zijn. Soms blijken veranderingen in een gen verschillende syndromale beelden te kunnen geven. Andersom kan eenzelfde syndroom eenmaal beeld, zoals bij het Usher syndroom en het Branchio-Oto-Renaal syndroom door veranderingen in meerdere genen veroorzaakt worden.<sup>38</sup>

In die jaren zeventig van de vorige eeuw kwam het vakgebied van de klinische genetica op gang. Ben ter Haar, kinderarts in het St Radboud Ziekenhuis te Nijmegen, liep hierbij in Nederland voorop. Onder zijn leiding ontstond er een Nijmeegse Werkgroep voor Erfelijkheidsadviezen, waaruit het huidige Klinisch Genetisch Centrum is ontstaan. Ben ter Haar was ook de drijvende kracht om het vakgebied Klinische Genetica als een nieuw medisch specialisme erkend te krijgen. Juist in die eerste helft van die jaren zeventig verrichtte ik hier in Nijmegen mijn proefschriftstudie over de erfelijke oorzaken van vroegkinderlijke doofheid, voorafgaand aan mijn opleiding tot Keel-, Neus- en Oorarts.

Aangemoedigd door de kNO-hoogleraar Wim Brinkman en de Genetica hoogleraar Sipke Geerts kreeg ik zo de kans om de Nijmeegse Otogenetica op te starten. Prof. dr. Ed Marres had reeds in zijn inaugurele rede als lector in de oorheekunde in 1970 op pagina 16 gewezen op het belang om de erfelijkheid van gehoorverliezen te gaan bestuderen.

Het vakgebied van de Klinische Genetica ontwikkelde zich sterk door nadruk te leggen op een systematische analyse van de verschijningsvormen van erfelijke ziektebeelden en syndromen om vervolgens langs die weg te zoeken naar de oorzaken op gen-niveau om van daaruit opnieuw het klinische beeld te beschrijven. Talrijk zijn de voorbeelden, ook in de otogenetica, dat een ziektebeeld en het daarbij passende natuurlijke beloop daarna pas echt begrepen werden. Dit kon dan weer consequenties hebben voor te kiezen therapeutische opties.

#### GENKOPPELING EN GENIDENTIFICATIE VOOR GEHOORVERLIES

De wat later in de tijd opkomende mogelijkheden voor gendiagnostiek en mutatieanalyse waren vervolgens essentieel bij de ontwikkeling van de otogenetica. Zo kwamen wereldwijd gezien aan het eind van de jaren zeventig en begin tachtig de eerste resultaten van genkoppelingsstudies vanwege slechthorendheid tot stand. Inderdaad, de bestudeerde families kwamen uit Nijmegen.



De alsmar in kracht toenemende genkoppelingstechnieken verschaften nieuwe kansen om die te gaan toepassen bij al eerder uitgevoerde, nog lopende of daarvoor op te starten otogenetische familiestudies van aanvankelijk alleen nog syndromaal bepaalde ziektebeelden. De mogelijkheden van de moleculaire genetica zijn tot op de dag van vandaag revolutionair vooruit blijven gaan. De laatste dertig jaar kwamen eerst alleen de syndromaal bepaalde ziektebeelden aan de beurt. Vervolgens vooral de autosomaal dominant overervende niet-syndromale ziektebeelden. Men wilde immers zo zeker mogelijk zijn dat slechts één, door een verandering in eenzelfde gen bepaald ziektebeeld in zo'n studie bestudeerd werd. Inmiddels zijn de onderzoekstechnieken zoveel krachtiger en efficiënter geworden, dat sinds kort ook de genetische oorzaken van niet-syndromale autosomaal recessief overervende vroegkinderlijke doofheid/slechthorendheid voor Nederland succesvol bestudeerd kunnen worden. Bij die studie zal het om te beginnen moeten gaan om vele honderden gezinnen met doorgaans horende ouders en een of meer ernstig slechthorende of dove kinderen. Maar hierover later meer.

#### HET EERSTE GEN GEVONDEN VANWEGE EEN ERFELIJK GEHOORVERLIES

Wereldwijd werd in Nijmegen voor het eerst een genkoppeling en vervolgens het eerste gen gevonden voor een erfelijke vorm van doofheid (DFN3)<sup>39-44</sup>, gelegen op het geslachtsgebonden X-chromosoom, in Nijmegen gevonden. Professor Han Brunner<sup>45-47</sup> en medewerkers beschreven deze genkoppeling en professor Frans Cremers en medewerkers<sup>48-53</sup> vonden het gen. In de jaren negentig kon op eenzelfde wijze bij grote families met een autosomaal dominant overervingspatroon van een niet syndromale aandoening en met wel vijftien of meer aangedane personen al een genkoppeling bereikt worden. Daarmee wordt tamelijk nauwkeurig de plaats van het gen op het betrokken chromosoom benoemd. Zo lukte het in de jaren negentig steeds vaker om het betrokken gen en de ziektemakende veranderingen daarin, mutaties geheten, te bepalen.

#### DIERMODELLEN VOOR HUMANE ERFELIJKE DOOFHEID

In de jaren tachtig beschreven wij al vanuit een internationaal werkverband, hoe met deze explosieve ontwikkelingen in de moleculaire genetica, de klinische otogenetica uiteindelijk de kans zou krijgen om de verschillende vormen van erfelijke slechthorendheid/doofheid te onderscheiden op genniveau.<sup>54</sup> De eerdere veelal morfologische studies van diersoorten met een erfelijk bepaald gehoorverlies, verricht in de twintigste eeuw<sup>55-67</sup>, werden toen al beschouwd als buitengewoon waardevol, omdat veranderingen in dezelfde oorzakelijke genen, veelal bij muizen, verondersteld werden ook oorzaak van verschillende vormen van doofheid bij de mens te zijn. Door die genen bij deze dove muizenstammen op te sporen, kon men daarmee de stoornis in het binnenoor lokaliseren en vervolgens de functie van dat gen begrijpen. Door aldus een stoornis in de binnenoorfunctie op te sporen, kreeg men voor het eerst kennis hoe het binnenoor op die plek op moleculair niveau voor die functie werkte. Door stap voor stap op moleculair

niveau al die 'ontsporingen' die tot binnenoordofheid blijken te leiden vast te stellen, leren wij uiteindelijk hoe het normale horen in het binnenoor op moleculair niveau tot stand komt.

DE UITTOCHT NAAR ANDERE OTOGENETISCHE LABORATORIA IN DE WERELD  
Zoals u mogelijk al eens gehoord hebt, geldt in de wetenschap dat het hebben van wisselende contacten sterk bijdraagt aan het behalen van succes. Het nu volgende relaas is daar een voorbeeld van.

Vanaf het begin van de jaren tachtig werd allereerst samengewerkt met het Instituut voor Antropogenetica te Nijmegen. Om capaciteitsredenen bleef dit vooral beperkt tot familiestudies over het geslachtsgebonden overervende Stapes Gusher syndroom (DFN3)<sup>42,45,48</sup> en de autosomaal dominant overervende glomustumoren (PGL2)<sup>68-79</sup>. Er moest dus uitgeweken worden naar andere genetische laboratoria in de wereld, immers de Nijmeegse Universiteitskliniek voor KNO-heelkunde wist toen nog geen laboratorium voor oto-genetica op de been te brengen.

#### OTOGENETISCH LABORATORIUM IN NATIONAL HOSPITAL BOYS TOWN, OMAHA NEBRASKA

Zo werd in de jaren tachtig en negentig samengewerkt met het eerste zuiver oto-genetische laboratorium wereldwijd in Omaha-Nebraska-USA (Professor William Kimberling). Onderwerp van studie werden het autosomaal dominant overervende Branchio-Oto-Renaal syndroom<sup>80-99</sup> en het autosomaal recessief overervende Usher syndroom<sup>100-115</sup>. Het Usher syndroom veroorzaakt vanaf de geboorte slechthorendheid/doofheid en vanaf de adolescentie een progressieve slechthorendheid/blindheid. Het is de meest frequente erfelijke oorzaak van doof-blindheid.

#### HET OTOGENETISCH LABORATORIUM IN ANTWERPEN

Vanaf het midden van de jaren negentig kon al dichterbij huis met de afdeling Medische Genetica van de Universiteit van Antwerpen (Professor Patrick Willems en later Professor Guy Van Camp) samengewerkt worden. Zij startten een moleculair biologisch laboratorium voor oto-genetica. Genkoppeling en genidentificatie voor vooral autosomaal dominante niet-syndromale doofheidsvormen (DFNA) kwamen toen als nieuwe mogelijkheden aan de orde. In die samenwerking werden met hen aan de hand van Nederlandse families de ziektebeelden DFNA2<sup>116-126</sup>, DFNA5<sup>127</sup>, DFNA6/14<sup>128-132</sup>, DFNA9<sup>133-137</sup>, DFNA10<sup>138</sup>, DFNA13<sup>139-141</sup>, DFNA31<sup>142</sup>, Mt7472<sup>142-143</sup>, en van het Pendred syndroom<sup>145-148</sup> beschreven. Bovendien werd met Antwerpen tot op heden in een succesvolle studie samengewerkt over de erfelijkheid van ouderdomslechthorendheid. In dit grote Europees samenwerkingsverband, ARHI genaamd, werd het eerste gen voor ouderdomslechthorendheid gevonden<sup>149-152, 161</sup>. Verder wordt met Antwerpen samengewerkt om erfelijke typen voor



otosclerose met de hulp van Nederlandse otosclerosefamilies te helpen identificeren. Otosclerose type 5<sup>153-155</sup> en type 7<sup>156-160</sup> werden zo gevonden. Een nieuw type otosclerose zal spoedig vanuit Antwerpen-Nijmegen hieraan toegevoegd worden.

#### HET NIJMEEGSE OTOGENETISCHE LABORATORIUM

In 2000 startte de Nijmeegse afdeling KNO-Heelkunde en het Nijmeegs Instituut voor Antropogenetica een gezamenlijk otogenetisch researchlaboratorium met de aanstelling van mevrouw dr. Hannie Kremer en met de actieve steun van de professoren Frans Cremers en Han Brunner. Het was bij hen goed thuiskomen na al die jaren elders geholpen te worden. Een zeer intensieve en productieve samenwerking kwam tot stand. Voor het Usher syndroom IIA<sup>162-166</sup> en voor DFNA2<sup>167</sup>, DFNA3, DFNA5<sup>168</sup>, DFNA6/14<sup>169</sup>, DFNA8/12<sup>170-174</sup>, DFNA9<sup>175-182</sup>, DFNA11<sup>183-18</sup>, DFNA13<sup>185</sup>, DFNA15<sup>186-189</sup>, DFNA20/26<sup>190-191</sup>, DFNA21<sup>192-193</sup> en voor DFNB1<sup>194-196</sup>, DFNB3<sup>197</sup>, DFNB4, DFNB7/11<sup>198</sup>, DFNB12<sup>199-200</sup>, DFNB31<sup>206</sup>, DFNB35<sup>201</sup>, DFNB59<sup>202</sup>, DFNB63<sup>203,204</sup>, en PGL2<sup>205</sup> werden de genen gevonden of werd zo daarover nieuwe belangrijke kennis verworven. Voor het Usher syndroom werd in een internationale samenwerking een diagnostische testarray<sup>165</sup> ontwikkeld. Inmiddels kan daarmee voor 30 tot 40 procent van de nieuwe gevallen met de verschillende typen van het Usher syndroom de oorzakelijke mutatie opgespoord worden. Nijmegen werd door dit alles voor de otogenetica in Nederland het landelijk referentiecentrum voor routinematige DNA-diagnostiek (hoofd: mevrouw dr. Lies Hoefsloot). Het aantal erfelijke ziektebeelden met gehoorverlies waarvoor aanvragen kunnen worden aangemeld, stijgt gestaag en zal naar verwachting nog explosief gaan toenemen, waarover later meer. Toch blijft het nodig dat een research otogenetisch laboratorium, ook het Nijmeegse, ook al vanwege de toch beperkte financiële externe geldstromen zich richt op een beperkt aantal ziektebeelden met een groot maatschappelijk belang. Voor Nijmegen zijn dat nu vooral het Usher syndroom, DFNA-typen en DFNB-typen.

#### ANDERE GENETISCHE LABORATORIA

Incidenteel werd over de jaren vanuit andere genetische laboratoria, die weliswaar niet specifiek gericht waren op otogenetica, bij hun speurtocht om genen voor sommige erfelijke ziektebeelden op te sporen, gevraagd om samenwerking. Zij waren op zoek naar families die met dat specifieke ziektebeeld beschreven waren in eerdere Nijmeegse klinische otogenetische publicaties. Die studies waren vrijwel steeds direct succesvol, omdat die laboratoria het betrokken gen al in handen hadden.<sup>207-211</sup>

Voor andere ziektebeelden zoals otosclerose en osteogenesis imperfecta blijft het vanwege hun specifieke expertise nodig intensief samen te werken met andere medische geneticalaboratoria en KNO-afdelingen, zoals die van de Universiteit van Antwerpen (otosclerose) en Gent (osteogenesis imperfecta).<sup>212</sup>

*Nu al bijna tweehonderd gelokaliseerde vormen van niet-syndromaal erfelijk gehoorverlies*

Zo zijn er nu al bijna tweehonderd verschillende niet-syndromale ziektebeelden met een erfelijk gehoorverlies via genlokalisatie herkend en zijn voor ruim een vijftigtal de betrokken genen bekend. Dit aantal ziektebeelden blijft nog toenemen. Deze niet-syndromale ziektebeelden met een erfelijk gehoorverlies kregen, zoals ook bij andere groepen ziektebeelden geschiedde, een naam afhankelijk van de erfgang en een geboortenummer op volgorde in de tijd waarop de succesvolle genkoppeling internationaal was aangemeld. De benaming DFN staat voor Deafness met de toevoeging A voor de autosomaal dominante overerving en de letter B voor de autosomaal recessieve erfgang. Zonder een toevoeging aan de code DFN gaat het over de geslachtsgebonden overerving. Het aan deze code DFNA, DFNB of DFN toegevoegde nummer is het geboortenummer van de aandoening. Soms blijkt achteraf een DFNA (of DFNB) nummer twee – ja zelfs driemaal te zijn afgegeven voor uiteindelijk eenzelfde ziektebeeld, zodat die benamingen enkele nummers achter elkaar geplaatst dragen, zoals bijvoorbeeld DFNA8/12 en DFNA6/14/38.

*Het natuurlijke beloop van een DFNA-vorm*

Het natuurlijk beloop van een erfelijk bepaald autosomaal dominant overervend gehoorverlies is vaak toenemend in ernst met het ouder worden.<sup>213</sup>

In een familie kan er bij de verschillende aangedane familieleden een verschil in ernst van het gehoorverlies blijken te zijn. Desondanks is het mogelijk door een doorsnee van het eerst of laatstelijk gemeten gehoorverlies voor ieder familielid gerelateerd aan de leeftijd in een figuur de ernst van het gehoorverlies in de tijd te presenteren en zo te zoeken naar typerende toonaudiometrische patronen voor dat specifieke DFNA-nummer. Zo kan overzichtelijk in een figuur de mate van progressie van het gehoorverlies getoond worden. Veelal blijkt deze progressie 1 dB/jaar te zijn, maar voor DFNA9 is dit 3 dB/jaar. In dat laatste geval begint het gehoorverlies pas op middelbare leeftijd en leidt dit op den duur onvermijdelijk tot een volledige doofheid en een volledige uitval van het evenwichtsorgaan. Kennis van dergelijke patronen bij bepaalde DFNA-nummers kan nu voor het eerst helpen om nu al bij kleine families gericht mutatieonderzoek van het gen passend bij dat DFNA-nummer succesvol aan te vragen. Recent slaagden wij er zo al in om op grond van deze analyse bij een kleine familie het juiste DFNA2-type te benoemen en met mutatieanalyse te bevestigen.<sup>214</sup> Als eerder al gezegd, was het met de eerdere genkoppelingstechnieken pas mogelijk succesvol te zijn met de medewerking van 15 en meer recent 7 tot 10 aangedane personen in eenzelfde DFNA-familie. Met het bepalen van een leeftijdsgebonden beloop en patroon van het gehoorverlies (Age Related Typical Audiogram = ARTA) en het herkennen van dat patroon komen voor deze kleinere families nu al mogelijkheden voor een gerichte routine matige DNA-diagnostiek. Deze methode van een leeftijdsgebonden typisch audiogram oftewel het Age Related Typical Audio-



gram (ARTA) is hier in Nijmegen door dr. Patrick Huygen ontwikkeld en wordt nu met subsidie van het National Institute of Health (usa) samen met de Universiteit van Iowa (Professor Richard Smith) geautomatiseerd. Dit programma is inmiddels voor anderen toegankelijk gemaakt om een suggestie te krijgen welk DFNA-nummer bij een door hen bestudeerde familie zoal in het spel kan zijn (webpagina: <http://audiogram.eng.uiowa.edu>). De helft van dit gegevensbestand is nu nog afkomstig van over de laatste twintig jaar verrichtte Nijmeegse DFNA-familiestudies. Met de komst van de *next generation DNA sequencing* (NGS) methode, is er wederom een grote vooruitgang in de moleculaire genetika en wordt het mogelijk om voor vele tientallen kleine DFNA-families, die in afwachting hiervan nu al met hun DNA-monsters in het otogenetisch laboratorium verblijven, de voor hun gehoorverlies verantwoordelijke mutaties van genen efficiënt te gaan opsporen.

Zo zal nieuwe kennis vanuit het Nijmeegse en andere buitenlandse otogenetische researchlaboratoria, over in ons land voorkomende vormen van autosomaal dominante niet syndromale doofheid/slechthorendheid – dus DFNA- en DFNB-nummers – zijn weg vinden naar het Nijmeegse DNA-diagnostisch laboratorium om voor een nog groter aantal DFNA- en DFNB-typen met een toenemend succespercentage de oorspronkelijke diagnose te kunnen gaan stellen.

*DNA-diagnostiek voor autosomaal recessief overervende niet-syndromale vroegkinderlijke slechthorendheid/doofheid*

Hoe ver zijn wij nu na al die jaren met de genetische vroegdiagnostiek van vroegkinderlijke autosomaal recessief overervende erfelijke doofheid (DFNB-typen) vooruit gekomen? Wel dat valt fors tegen. Hiervoor is een succesvolle mutatieanalyse van een van de vele DFNB-genen nodig. Wij weten nauwelijks welke DFNB-genen, laat staan met welke incidentie in Nederland, er zoal bij betrokken zijn. Routinematig werd tot voor kort alleen nog mutatieanalyse verricht voor DFNB1, wat in zo'n 10 tot 15 procent van de gevallen met een onbekende oorzaak succesvol is. Slechts zeer recent is daar DFNB8/10 aan toegevoegd. Toch is het vanuit het oogpunt van de gezondheidszorg van groot belang de werkelijke oorzaak en daarmee voor horende ouders met één doof kind de herhalingskans op de doofheid bij een volgend kind te kennen. De vraag die dan voorligt, is: is er nu wel of geen verhoogde kans op herhaling van die doofheid bij een volgend kind van diezelfde ouders? Omdat Nederland geen grote bloedverwante families met DFNB-doofheid kent, en er zoveel DFNB-genen zijn, was het tot nu toe moeilijk die kennis te verwerven. In een relatief korte tijd hebben mevrouw dr. Margit Schraders en mevrouw dr. Hannie Kremer in het Nijmeegs Otogenetische Laboratorium voor Nederland met de techniek van homozygotie *mapping* enkele nieuwere DFNB-vormen vastgesteld. (DFNB 7/11<sup>214</sup>, DFNB25<sup>215</sup>, DFNB79<sup>216</sup>, DFNB84<sup>217</sup>). Sinds kort is opnieuw de technologische vooruitgang zodanig, dat wij met de medewerking van zeer vele meervoudig aangedane gezinnen met horende ouders in staat moeten zijn om de in Nederland en naar ver-

wachting soms vooral in specifieke delen van Nederland voorkomende veranderingen in *DFNB*-genen op te sporen. Hiervoor zal aanvullend de medewerking van honderden meervoudig aangedane gezinnen nog verkregen moeten gaan worden. Het kan nu dus wel. Het is zaak daar nu dan ook een topprioriteit van te maken.

Hiermee zal een lang gekoesterde wens in vervulling gaan, namelijk om op basis van mutatieanalyse vroegdiagnostiek van erfelijke gehoorverliezen te kunnen geven. Immers tot nu toe is de *genetic counseling* voor vroegkinderlijke doofheid met een onbekende oorzaak nog steeds vooral gebaseerd op alleen klinische empirische gegevens met een herhalingsrisico van zo'n 20 procent.<sup>218-220</sup>

#### *Gentherapie voor erfelijke gehoorverliezen*

Komt er dan ook gentherapie voor erfelijke binnenoorlethorendheid en zo ja wanneer?<sup>221</sup> Het blijft moeilijk hierover precieze uitspraken te doen. Langzaam leren wij nu op moleculair biologisch niveau het functioneren van het binnenoor en in het bijzonder de haarcellen kennen. Los daarvan wordt nu al met succes geëxperimenteerd bij dove muizenstammen, met bij de mens overeenkomstige erfelijke typen doofheid, om te zien of het vervroegd afsterven van haarcellen, de trillende zintuigcellen van het binnenoor, kan worden vertraagd.

In 1998 heb ik u in mijn inaugurele rede<sup>1</sup> een geschiedkundig overzicht over de wetenschappelijke studies vanwege erfelijke gehoorverliezen gegeven van meer dan 160 jaar – met speciale aandacht voor de periode tot 1900.<sup>3-6, 222-224</sup> In deze afscheidsrede gaf ik U nu enig overzicht over wat er in de laatste 30 tot 40 jaar zoal op dit terrein is bereikt en wat nog in het verschiet ligt.

Met U hoop ik nog mee te maken, dat er echt therapeutische doorbraken komen. 'If you do not hope, you will not find what is beyond your hopes'.<sup>225</sup>

## DEEL II

## DE OORHEELKUNDE IN NIJMEGEN

In de jaren vijftig en zestig van de vorige eeuw kwam de microscopische oorchirurgie pas echt goed op gang.<sup>226</sup> De titel van de inaugurele rede in 1966 te Groningen van professor Paul Hoeksema<sup>227</sup>, *Van macro- tot microoorchirurgie*, wist deze verandering in die tijd treffend te verwoorden. De Nijmeegse lector dr. Ed Marres bevestigde opnieuw van zijn kant in 1970, evenzo in een inaugurele rede, deze nieuwe grote mogelijkheden in de oorheelkunde.<sup>228</sup> De resultaten van deze reconstructieve en daarmee gehoorverbeterende chirurgie van het middenoor waren opzienbarend. Voorbeelden daarvan waren de trommelvliessluitingen, het herstel van de continuïteit van een verbroken gehoorbeenketen<sup>229-230</sup> en het vervangen van een door otosclerose – een botziekte van het rotsbeen – veroorzaakte vastzittende stijgbeugel<sup>231-234</sup>. Slechthorenden werden weer horend.

Ooroperaties van chronische oorontstekingen al of niet met een destructief cholesteatoom waren voordien vooral gericht op het saneren en daarmee opruimen van die agressieve oorziekten. Uitbreiding van dergelijke oorziekten tot diep in het rotsbeen aan de schedelbasis, in de schedelbasis, ja zelfs tot in de schedelholte had tot in de eerste helft van de twintigste eeuw niet zelden een dodelijke afloop.<sup>235-236</sup> Bij bijna 1 procent van de ziekenhuisobducties bleek in die tijd hier de oorzaak van het overlijden gelegen te zijn. Door de inmiddels met behulp van een binoculaire microscoop uitgevoerde sanerende oorchirurgie en de beschikbaarheid van antibiotica verdween geleidelijk de vrees voor dit potentieel dodelijke beloop steeds verder uit het zicht. In de al genoemde inaugurele rede te Groningen van professor Paul Hoeksema meldt hij al het streven geen grote (radicale) operatieholte meer te maken doch de gehoorgangachterwand tijdens de ingreep, voor zover dit mogelijk blijkt, geheel intact te laten.<sup>227</sup> Zo werd aan het einde van de jaren zestig, geïnitieerd door Claus Jansen uit Gummersbach<sup>237-238</sup>, een behoudende sanerende oorchirurgische techniek ontwikkeld, als alternatief voor de radicale operatie, om de benige achterwand van de gehoorgang en zo de oorspronkelijke anatomische stand van het trommelvlies te behouden en daarmee de benige achterwand van de gehoorgang intact te laten. Deze techniek, ook wel de *combined approach technique* genoemd, had aanvankelijk veel tegenstanders. Deels omdat deze chirurgische techniek een veel hogere chirurgische vaardigheid dan voorheen verlangt, maar ook omdat deze chirurgische techniek nog verder verfijnd moest worden om voldoende veilige en bovendien steeds betere resultaten voor het gehoor te geven, zodat steeds vaker zonder revalidatie met een hoortoestel een voldoende goed sociaal gehoor verschaft kon worden. Met de nieuwe recent vanuit Brugge door Jan Casselman beschikbaar gekomen Non-Echo Planar Diffusion Weighted Magnetic Resonance Imaging techniek (non-EPI DWI MRI techniek)<sup>239-246</sup> kan nu een eventueel residu cholesteatoom tijdig worden uitgesloten en daarmee kan de tot nu toe vaak nog routinematig nodig geachte controleoperatie, *second look* genoemd, veelal nagelaten gaan worden. Opnieuw een grote stap voorwaarts.



Voorheen werd uitsluitend, en jammer genoeg gebeurt dat zelfs nu nog op vele plaatsen in ons land bij voorkeur, de open of radicale techniek toegepast. Hierbij wordt de mastoïdale ruimte, achter de gehoorgang gelegen, bij de uitwendige gehoorgang betrokken. Deze open techniek leidt op den duur vaak tot een onstabiele radicaalholte met wisselend of zelfs aanhoudend een stinkende oorafvoer. Sociaal een onaangename en onzeker makende situatie voor de patiënt. De resultaten voor het gehoor vallen zeker op den duur ook nog eens tegen. Revalidatie met conventionele luchtgeleidingshoortoestellen verergeren mede door de afsluiting van de uitwendige gehoorgang met het oorstukje van het hoortoestel vaak de kans op een aanhoudend nattend en stinkend oor. Vele van deze patiënten hebben bovendien hoe dan ook levenslang poliklinische oorheelkundige controles nodig. Expositie van het oor aan water wordt doorgaans terecht verboden. Het zien te vermijden van deze radicale operatietechniek heeft daarom al zo'n 30 tot 40 jaar in Nijmegen onze sterke voorkeur. Een opvatting die wij ook jaarlijks vanuit Nijmegen uitdragen tijdens de verscheidene jaarlijkse internationale cursussen in oorchirurgie. Inderdaad een veilig oor maar ook een optimaal gehoor heeft de patiënt nodig. Immers: kunnen horen daar gaat het toch om?

Enkele oorheelkundige topcentra, die ook in de Benelux aanwezig zijn, tonen overtuigend de weg hoe de oorheelkundige toekomst in Nederland er in dezen moet gaan uitzien. Om die betere kwalitatieve zorg op ruime schaal in ons land aan al onze patiënten te kunnen gaan bieden, zullen om dat kwalitatieve topniveau te kunnen bereiken meer en grotere otologische topcentra gevormd moeten gaan worden. Professor Louw Feenstra pleitte veel eerder al in 1977 krachtig voor een verdere centralisatie van de oorheelkundige chirurgie.<sup>247</sup> Ook dr. Ed Marres meldde al in 1970 dat de algemene KNO-arts niet over de benodigde oorheelkundige vaardigheden zou beschikken.<sup>228</sup> Ook al ga ik met deze conclusie nu nog steeds bij sommigen op zere tenen staan, andere recente en nabije nieuwe otologische ontwikkelingen leiden al enigermate tot de vorming van deze topcentra. Verdere centralisatie van de oorheelkundige zorg is om kwaliteitsredenen geboden. Er zijn echter nog belangrijke beletselen gelegen in de eerdere budgetteringssystematiek en de onredelijk slechte vergoedingen via het vroegere COG en het huidige DBC-vergoedingensysteem om dit voortvarend te kunnen realiseren. Voor echte kwaliteit in de oorheelkundige zorg wordt in Nederland niet betaald.

De grotere oorchirurgische vaardigheden werden opmerkelijk gefaciliteerd door een vooruitgang in de anesthesiologische mogelijkheden. Dat verschafte bovendien mogelijkheden om het operatiegebied vanuit het middenoor uit te breiden naar het hele rotsbeen en/of schedelbasis, ja tot in de schedelholte. Zo heeft de neuro-otologie zich alweer over een periode van veertig jaar ontwikkeld. Grote ruimte innemende processen in het rotsbeen en rond de laterale schedelbasis kunnen nu chirurgisch tot genezing gebracht worden.

De oorheelkunde werd zo in de laatste 40 tot 50 jaar op universitair niveau, internationaal ook wel *tertiary referral centres* geheten, net als eerder in de negentiende eeuw,

functioneel weer een eigenstandig specialisme.<sup>227-228, 247-248</sup> Met de komst van allerlei typen (deels) implanteerbare hoortoestellen worden opnieuw revolutionaire resultaten bereikt, waarbij niet of niet eerder zo goed te revalideren binnenoordochten of chirurgisch niet verder meer te revalideren resttoestanden van middenoorziekten met ernstige slechthorendheden beter of alsnog gerevalideerd kunnen worden. Zo hadden wij er de laatste twee decennia in Nijmegen onze handen vol aan om langs de weg van de ontwikkelingsgeneeskundige projecten deze nieuwe zorg met deels implanteerbare hoortoestellen voor Nederland als reguliere medische zorg erkend te krijgen. Deze door de Nederlandse overheid verlangde en jaren durende testprocedures remden aanvankelijk een snelle invoering van deze spectaculaire nieuwe heelkundige technieken af. Politieke motieven vanwege de vrees voor extra kosten speelden bij die besluitvorming vast een rol maar uiteindelijk kon een gunstige kosten-bateneffectiviteit voor al deze ingezette vernieuwingen aannemelijk gemaakt worden en zijn deze nieuwe behandelingen inmiddels tot reguliere geneeskunde geworden.<sup>249-250</sup>

Wel, dat alles is gelukt en dat kon alleen lukken in nauwe samenwerking met de klinische audiologie in het bijzonder met professor Ad Snik in Nijmegen en de Nijmeegse afdeling Medical Technology Assessment. Alleen door zo samen te werken op de grensgebieden van de otologie, de audiologie en Medical Technology Assessment was het mogelijk mede vanuit Nijmegen internationaal de toon te zetten.

Op grond van onze eigen studies en op grond van andere gezamenlijke Europese *multicentre* studies werd voor een serie van deze nieuwe toepassingen toelating verkregen in de Verenigde Staten met een FDA-approval (FDA = Food and Drug Administration). Op dit moment loopt opnieuw zo'n toelatingsprocedure op grond van een in 2009 in Nijmegen opgestarte Baha-trial. Het geeft voldoening te beseffen dat zo vele slechthorende medemensen wereldwijd door de Baha-toepassing weer beter zijn gaan horen. Immers: kunnen horen, daar gaat het toch om.

Zoals te verwachten was, verbeteren de resultaten met de bestaande implanteerbare hoortoestellen geleidelijk meer en meer en worden er bovendien opnieuw nieuwe goede klinische toepassingen gevonden. Verder worden er opnieuw nieuwe typen deels implanteerbare hoortoestellen met eenzelfde of met andere toepassingen ontwikkeld, die om een goed begeleide introductie in een klinische setting vragen. Zo hebben wij zelf ook nog in de afgelopen maanden een voor ons land nieuw type van een deels implanteerbaar hoortoestel gerealiseerd en hebben wij zelf andere nieuwe toepassingen van het al in 1996 door ons geïntroduceerde deels implanteerbare hoortoestel Vibrant Soundbridge voor behandeling van aangeboren ernstige vormen van gehoorgang-atresieën opgestart. Wij weten nu al, dat andere nieuwe ontwikkelingen de komende jaren in Nijmegen hun toepassingen zullen gaan krijgen op zoek naar nog betere mogelijkheden voor strikt omschreven groepen slechthorenden om hen nog beter te laten horen. Immers: kunnen horen, daar gaat het toch om?



#### NIEUWE DEELS IMPLANTEERBARE HOORTOESTELLEN

In het nu volgende deel van deze rede over vernieuwingen in de hedendaagse oorheelkunde wil ik met u wat dieper ingaan op de nieuwe toepassingen van de deels implanteerbare beengeleider hoortoestellen. De reconstructieve hedendaagse oorheelkundige mogelijkheden zijn niet in elk geval succesvol of nog erger: ze worden niet steeds maximaal toegepast. Conventionele luchtgeleidingshoortoestellen bieden dan niet altijd een aanvaardbare uitweg, reden waarom naar nieuwe oplossingen met beengeleidingshoortoestellen is en nog verder wordt gezocht. Het zal met name gaan over de Bone Anchored Hearing Aid, kortweg BAHa genoemd. In ruim vijftig Nijmeegse wetenschappelijke internationale tijdschriftpublicaties<sup>251-305</sup> en in vier BAHa-proefschriften<sup>306-309</sup> is eerder vanuit Nijmegen over de volgende vernieuwingen bericht.

#### *De Bone Anchored Hearing Aid (BAHA)*

Dit beengeleiderhoortoestel wordt aan een titaniumimplantaat bevestigd, dat aan de ene kant door de huid heen steekt en aan de andere zijde in het schedelbeen verankerd is. Dit principe van een verankering van titanium in het bot heet osseointegratie en is een uitvinding van Per Ingvar Branemark destijds in Goteborg. Dit principe wordt sinds 1965 op ruime schaal toegepast om verloren gegane tanden te vervangen. In het Sahlgrenska ziekenhuis Goteborg, Zweden werden in de bovenkaak geïmplanteerde titaniumschroeven allereerst benut om geluid via het mechanisme van beengeleiding met een adapter en met een Oticon beengeleiderhoortoestel naar het binnenoor te brengen.<sup>310</sup> Al snel werden deze proeven voortgezet met achter de oorschelp geïmplanteerde, door de huid heen stekende titaniumimplantaten waaraan het hoortoestel werd gekoppeld. Zo ontstond een nieuwe methode om mensen te laten horen.

#### *De BAHa behandeling in Nederland*

In 1987 voerde ik begeleid door Anders Tjellström, de intellectuele vader van deze toepassing, deze BAHa-operatie voor het eerst uit in het Universitaire Sahlgrenska ziekenhuis in Goteborg. In juni 1988 werd deze BAHa-operatie wederom samen met Anders Tjellström maar nu in Nijmegen bij de eerste drie Nederlandse BAHa-patiënten uitgevoerd. Inmiddels gaat het in Nijmegen al om zo'n 1200 behandelde BAHa-patiënten. Wereldwijd gaat het al om zo'n 70.000 BAHa-patiënten.

#### *Voordelen van de BAHa*

Dit BAHa-hoortoestel kan direct aan het hoofd nabij het slechthorende oor gedragen worden en zowel de microfoon als de versterker zitten aan eenzelfde zijde van het hoofd. Dat was niet mogelijk bij de eerdere conventionele typen beengeleiderhoortoestellen. Het ontbreken van huid tussen het hoortoestel en het schedelbeen, in tegenstelling met de eerdere transcutane beengeleider, betekende een betere overdracht van het geluid vanuit het hoortoestel naar het schedelbeen en zo naar het binnenoor met wel zo'n 10



tot 15 decibel. Dat is in de praktijk een groot verschil. Het horen van het geluid aan de zijde waar het vandaan komt was een ander voordeel. Een dubbelzijdige aanpassingsmogelijkheid bleek later een ander voordeel. Een hoortoestelgebruiker stelt de versterking van zijn hoortoestel af op een voor hem het meest aangename luidheidsniveau. Bij een benodigd hoger versterkingsniveau kan een onaangename verdraaiing in het verkregen geluid, distorsie genaamd, optreden wat betekent dat de eigenlijk benodigde versterking niet wordt gehaald met een voor dat gehoorverlies toch te zwak type hoortoestel.

#### *Hoe werkt het beengeleidingsmechanisme*

Bij een beengeleiderhoortoestel wordt het middenoorsysteem overgeslagen en wordt het binnenoor rechtstreeks door het omgevende schedelbot in trilling gebracht. Twee andere wegen van geluidsoverdracht via beengeleiding zijn via een nog aanwezige gehoorbeenketen aanwezig, zeker als die gehoorbeenketen als gevolg van een aangeboren aanlegstoornis ook nog in het schedelbeen omvat is. Een derde weg is doordat de trilling in het schedelbeen wordt overgebracht op de liquor, de hersenen omgevende vloeistof om via de in de inwendige gehoorgang aanwezige liquor die trilling alsnog ‘achterom’ aan het binnenoor af te leveren.

Hoe dan ook: een directere en krachtigere overdracht van het geluid aan het binnenoor verschaft een betere revalidatie van vooral de grotere, tamelijk maximale geleidingsverliezen, zeker wanneer hiernaast een belangrijk binnenoorverlies bestaat. Immers van het binnenoorverlies kan met dit BAHA-systeem ook nog eens een 15 decibel groot deel van dat binnenoorverlies gerevalideerd worden. Juist bij de conventionele type beengeleiders moest bij de grotere gemengde gehoorverliezen – met dus tevens een binnenoor gehoorverlies – dit vroegere conventionele type beengeleiderhoortoestel strak en dus met kracht op de schedelhuid drukken om zo maximaal mogelijk een geluidsversterking te krijgen. Dat kan lokale pijn en zelfs een open huidwond veroorzaken. De keuze was of de pijn maar te verdragen, zo men tenminste voldoende wilde kunnen horen, of maar minder goed te horen. Met het nieuw type BAHA-beengeleider hoortoestel werd dat probleem direct verholpen. Geen pijn meer en ook nog beter horen.

#### *Opnieuw de nadelen van een radicaal operatie*

Eerder sprak ik al met u over de zo teleurstellende uitkomsten van de radicaalholteoperatie als een veelal toch te vermijden eindtoestand van sanerende oorchirurgie. Omdat de gehoorbeenketen dan veelal defect is of zelfs ontbreekt na zo’n radicale operatie is er dan vaak een maximaal geleidingsverlies, met daarenboven ook nog een met de leeftijd en de herhaalde oorinfecties toenemend binnenoorverlies.

Wanneer vanwege de al genoemde nadelen geen conventionele beengeleiderhoortoestel gebruikt werd, resteerde – zo men dit (eenzijdige) gehoorverlies toch met een hoortoestel wilde compenseren – slechts de mogelijkheid om voor een luchtgeleidings-

hoortoestel te kiezen. Vanwege de grootte van het gehoorverlies was afsluiting van de gehoorgang met een oorstukje dan veelal onvermijdelijk. Echter de afsluiting van de gehoorgang in combinatie met een vaak toch wat vochtige radicaalholte leidde dan weer tot herhaalde oorontstekingen, oorpijn en om daarvan weer te genezen is er weer een tijdelijk verbod om dat luchtgeleidingshoortoestel te dragen. Het bleek dat het nieuwe BAHA-hoortoestel bij geleidingsverliezen van 30 decibel of groter al beter presteerde dan de luchtgeleidingshoortoestellen. Dat betekende dat door toepassing van een BAHA tevens andere hinderlijke klachten zoals een nattend, pijnlijk oor en ja zelfs een stinkende oorafvoer verdwenen. In de kwaliteit-van-levenstudies bleek dit voor de betrokkenen eigenlijk even belangrijk als het beter kunnen gaan horen.

#### *Het starten van de dubbelzijdige BAHA-aanpassing*

Toen die resultaten voor een eenzijdige aanpassing onomstotelijk verkregen waren, kwam de kans om het BAHA-hoortoestel beiderzijds te gaan plaatsen. De leerboeken leerden toen nog, dat een dubbelzijdige beengeleiderhoortoestelaanpassing contraproductief was, omdat de geluidstrillingen van twee zijden in de schedel bij elkaar komend elkaar zouden gaan tegenwerken. Natuurkundig is dat wel waar, maar dit effect is tot zo'n smal frequentiegebied beperkt dat het in de klinische praktijk verwaarloosbaar is. Nieuwe studies werden opgezet om het voordeel van een dubbelzijdige beengeleiderhoortoestelaanpassing aan te tonen. De resultaten werden zelfs gebruikt om toelating van deze behandeling in andere landen tot stand te brengen, zoals een FDA approval in de Verenigde Staten.

Om slechts met één oor te kunnen horen, is een enorme beperking: vooral om te horen in een rumoerige omgeving of wanneer het geluid van de verkeerde kant komt. Het lokaliseren waar geluid vandaan komt, lukt dan ook slecht. Als eerder gemeld, bij grote eenzijdige middenoorverliezen kan een conventioneel luchtgeleidingshoortoestel niet voldoende helpen. De geholpen gehoordrempel blijft dan te ver achter bij de gehoordrempel van het goedhorende oor. Het geluid aan de slechthorende zijde wordt dan toch nog het eerst gehoord aan het goedhorende oor aan de andere zijde van het hoofd.

#### *Revalidatie van grote eenzijdige geleidingsverliezen*

Er blijft dan een functionele éénorigheid bestaan. Denk hierbij nog maar eens terug aan de duurzaam negatieve gevolgen voor het gehoor van ook een éénzijdige radicaal-operatie als resttoestand van een chronische oorontsteking. Door nu het BAHA-hoortoestel aan te bieden, eerst als een proefaanpassing met nog een intacte huid en met de BAHA vastgezet op een wat klemmende beengeleiderbeugel kan al bemerkt worden dat zo de functionele tweeorigheid hersteld kan worden. Audiometrische studies en kwaliteit-van-levenstudies bevestigden het succes.

Deze resultaten blijken beter bij personen met een verworven éénzijdig voornamelijk middenoorverlies in vergelijking met hen die een éénzijdig aangeboren geleidings-



slachthorendheid hebben. Dat zal er wel mee te maken hebben dat bij de gevallen met een verworven oorzaak in de eerste levensjaren de centrale gehoorbanen hebben kunnen rijpen en er zoals dat heet auditieve deprivatie heeft plaatsgevonden. Reden waarom op dit moment door ons voor die laatste groep met een aangeboren stoornis nog betere oplossingen worden beproefd met andere deels implanteerbare hoortoestelsystemen.

#### *Toepassing van de BAHA bij matig mentaal geretardeerden*

Uit vrees dat de door de huid stekende titanium hoorschroef bij de slachthorende mentaal geretardeerde medemens al te vaak tot ontstekingen rond het implantaat zou leiden en daarmee tot een verhoogde kans op uitstoten van de hoorschroef, was eerder in Zweden besloten die groep personen van deze BAHA-behandeling blijvend uit te sluiten. Ernstige middenoorslechthorendheid vaak ten gevolge van chronische oorontstekingen is niet zo zeldzaam bij mentaal wat gehandicapte personen.

De anatomische verhoudingen van het gehele oor zijn door een ietwat andere schedelbouw vaak ongunstig, wat in geval van operaties betekent dat men veel sneller bij de radicale operatie eindigt. Het syndroom van Down en het Turner syndroom zijn daarvan voorbeelden. Het duurzaam poliklinisch moeten verzorgen van die patiënten valt al niet mee, omdat de daarvoor benodigde medewerking niet zo gemakkelijk verkregen wordt. Wederom een reden om juist bij deze patiëntengroep de genoemde *Centres of Excellence* vanaf het begin vanwege sanerende operaties in te zetten om die problemen te helpen voorkomen. Met de toepassing van de BAHA-behandeling blijken juist deze patiënten verder geweldig goed geholpen te kunnen worden om zo betrokken te kunnen blijven in een horende gemeenschap. Gelijktijdig ontstond in het midden van de jaren negentig in Nijmegen en in Engeland met name in de BAHA-centra van Birmingham (professor David Proops) en Manchester (Mr. Mike Rothera) het initiatief om deze groep slachthorende ook mentaal wat gehandicapte patiënten ook toe te laten voor de BAHA-behandeling. Opnieuw verschenen uit deze genoemde centra klinische, audiologische en kwaliteit van leven studies om de juistheid van deze behandeling aan te tonen. Immers: horen, daar gaat het om.

#### *Oorchirurgie bij kinderen en Centres of Excellence*

Een andere aandoenlijke groep patiënten voor een oorarts zijn de kinderen met een verworven of aangeboren ernstige geleidingsslechthorendheid. Oorchirurgie bij kinderen vanwege een chronische oorontsteking hoort eigenlijk alleen thuis in de handen van de meest ervaren oorchirurgen, ja inderdaad in de genoemde *Centres of Excellence*, opdat maximaal behoudend geopereerd zal worden. Het is naar mijn mening de hoogste tijd dat hiervoor door de Beroepsvereniging richtlijnen worden afgegeven. De ontwikkeling van een kind vraagt om een goed gehoor in beide oren. Functionele éénorigheid is een onderschat en in zijn gevolgen op de lange termijn onvoldoende bestudeerd probleem. Al op jonge leeftijd kan het BAHA-hoortoestel toegepast worden.

#### DE BAHÀ-SOFTBAND

De toepassing van de BAHÀ-hoorschroef vraagt om een dikte van het schedelbeen van 3 à 4 millimeter, die vaak pas rond het vierde, vijfde jaar bereikt wordt. Omwille van het toch willen verschaffen van gehoor aan kinderen met beiderzijds maximale aangeboren geleidingsverliezen, is met kunst en vliegwerk al op jongere leeftijd een percutane titanium hoorschroef geplaatst – met weliswaar het nadeel dat vaker zo'n hoorschroef verloren ging. Omdat het BAHÀ-hoortoestel inmiddels zo krachtig was geworden en deze kinderen doorgaans een vrijwel normale beengeleidingsdrempel hebben, zou uit kinderaudiologisch oogpunt een alleen uitwendige transcutane BAHÀ-toepassing met een intact laten van de schedelhuid voldoende moeten zijn. De vroegere stalen klemmende beengeleiderbeugel wordt vaak niet verdragen of maar beperkt gedragen zeker in de eerste levensjaren. Reden waarom wij vanuit Nijmegen met de BAHÀ-firma de BAHÀ-softband hebben ontwikkeld, welke softband inderdaad zo goed voldoet, dat de operatie voor het plaatsen van de hoorschroef nu tot rond het vierde jaar kan worden uitgesteld.<sup>296-297</sup> Met het volgen van de actieve en passieve taalontwikkeling in verhouding tot de intellectuele capaciteiten van het kind kan nu het optimale tijdstip voor een dubbelzijdige BAHÀ-plaatsing bepaald worden. Thans lopen er vervolgstudies om bij de ruim 25 kinderen die de laatste tien jaar in Nijmegen een dubbelzijdige BAHÀ-aanpassing kregen vanwege een dubbelzijdige aangeboren geleidingslethorendheid, de effecten van die vaak onnodig laat gecompenseerde dubbelzijdige slechthorendheid te evalueren. In ieder geval weten wij uit twee zeer kleine series dat ongeveer de helft van deze dubbelzijdige met een BAHÀ aangepaste personen er in een rumoerige omgeving toch last van heeft dat er te veel geluid wederzijds naar het contralaterale oor gaat – en dat onder die omstandigheden de helft van hen er toch voor kiest om op die momenten aan alleen één zijde het BAHÀ-hoortoestel te dragen. Dit soort ervaringen onderstreept nog eens, dat wij moeten blijven zoeken naar mogelijkheden om met een ander type deels implanteerbaar hoortoestel in het middenoor rechtstreeks alleen het daar gelegen binnenoor te stimuleren. Sinds heel recent wordt door ons die toepassing bij volwassen personen, met een anders niet operabele aangeboren middenoor- en gehoorgaandoening, al toegepast. Het is ook hier mijn verwachting dat nieuwe vooruitgang geboekt gaat worden en dat KNO-Nijmegen in het voorste gelid zal blijven meevechten, juist daar waar de grenzen nog verder verlegd moeten gaan worden. Immers: anderen de kans geven om te kunnen horen, daar gaat het toch om.

#### DANKBETUIGINGEN

Aan het einde gekomen van dit afscheidscollege wil ik graag woorden van dank uitspreken aan hen, die mij hebben opgeleid en aan hen met wie ik veelal over lange jaren intensief heb samengewerkt. Slechts enkele van hen kan ik hier met naam noemen.

Allereerst gaan mijn gedachten uit naar mijn promotores professor Sipke Geerts van de Antropogenetica en professor Wim Brinkman, mijn opleider tot KNO-arts.



Voor mijn vorming tot oorarts denk ik met veel respect en waardering terug aan vooral professor Ed Marres<sup>246</sup> en dr. Gerrit Hoogland<sup>311,312</sup>. Internationaal gezien vond ik over de jaren veel steun bij professor Ugo Fisch uit Zürich, bij wie ik zo vaak te gast was. Hij verschaft mij de kans om samen met hem wereldwijd in 1996 als eersten het deels implanteerbare hoortoestel Vibrant Soundbridge klinisch te gaan toepassen<sup>313-314</sup> en om vervolgens de Europese *multicenter trial* te gaan leiden<sup>315-320</sup>.

De vroegere en huidige facultymembers van de jaarlijkse internationale Nijmeegse cursus in oorchirurgie zeg ik dank voor hun voorbeeldige deskundigheid en kameraadschap. Een aantal van hen is hier vandaag aanwezig. Ook door hun inspanningen geldt Nijmegen internationaal al tientallen jaren als een Oorheelkundig *Centre of Excellence*.

De omvangrijke Nijmeegse klinisch wetenschappelijke opbrengsten op het gebied van de oorheelkunde en de otogenetica kwamen veelal tot stand in succesvolle samenwerkingen met ruim een veertigtal inmiddels al gepromoveerden<sup>306-309, 321-359</sup>, terwijl die activiteiten nog zullen voortgaan met ruim een tiental andere promovendi. Het was en is nog steeds een feest in de wetenschap om zo met jullie te kunnen werken.

Op het gebied van de otogenetica ben ik internationaal dank verschuldigd aan professor Bill Kimberling (Boys Town, Omaha, Nebraska, USA), professor Richard Smith (Iowa, USA), professor Guy Van Camp (Antwerpen) en Professor Jean-Pierre Frijns (Leuven) voor de over lange jaren verkregen samenwerking. Nationaal ben ik vooral de Nijmeegse collegae professor Han Brunner, professor Frans Cremers, professor Edwin Mariman, professor Nine van Slobbe-Knoers en *last but not least* mevrouw dr. Hannie Kremer, hoofd van het Nijmeegse Otogenetische Researchlaboratorium, en haar medewerkers dankbaar voor de vroegere en huidige samenwerkingen. Zonder deze personen was er nu in Nijmegen geen otogenetica van betekenis ontstaan.

Een bijzonder woord van dank en respect gaat uit naar de Nijmeegse Universitair werkende oorartsen en audiologen. Er is voor jullie nog veel belangrijk werk te verrichten om het leed van de doven en slechthorenden verder te helpen verlichten.

De laatste 45 jaren was ik eerst als student en na een kort intermezzo nadien als medewerker aan deze nu ook naar Radboud vernoemde Universiteit verbonden. Velen hebben het mij op hun eigen wijze mogelijk gemaakt hier zo productief te werken. Hen allen zeg ik daarvoor dank.

Bijzonder dank ik hen die aan de organisatie van deze hele dag hebben bijgedragen. Het was wel even wennen aan het idee, dat de eigen KNO-afdeling daarvoor niet meer is toegerust. Evenals eerder in mijn carrière kreeg ik zelf bij deze organisatie de omvangrijke, bijzondere en voorbeeldige steun van twee oud-medewerkers, te weten mevrouw Jolanda Hennink en mevrouw Diny Helsper-Peters.

Tot slot een bijzonder woord van dank voor mijn echtgenote. Vrijwel vanaf het begin van al die 45 Nijmeegse jaren heb jij eerst alleen als een kameraad en later als echtgenote mij op jouw bijzondere manier enorm gefaciliteerd om mijn dromen in de otologie, inderdaad in de otogenetica en in de oorheelkunde, te helpen verwezenlijken.

Jij gunde mij wel erg veel. Je verheugt je nu met mij zeer op de jaren die komen gaan. Het is voor mij zo wel heel goed thuiskomen. Een schilderij van Frans Breuhaus de Groot (1824-1872), dat je mij recent cadeau gaf, verbeeldt 'een thuiskomst na een behouden vaart' wel heel fraai. Het slotakkoord van een afscheidsrede is applaus. Wat mij betreft komt dat niet mij maar jou toe.

*Mijnheer de rector magnificus, zeer gewaardeerde toehoorders,  
Ik heb gezegd.*

## LITERATUUR

- 1 Cremers CWRJ  
*Horen, de code wordt gekraakt.*  
Inaugurele rede, Katholieke Universiteit Nijmegen, 1998.  
Erasmus Publishing, Rotterdam, 1998, pp.1-47.
- 2 Cremers CWRJ  
*Horen, een symphonie van duizend genen.*  
Erasmus Publishing, Rotterdam, 1998, pp.1-45.
- 3 Hartmann A  
*Taubstummheit und Taubstummenbildung nach den vorhandenen Quellen sowie nach eigenen Beobachtungen und Erfahrungen.*  
Stuttgart: Verlag Ferdinand Enke, 1880.
- 4 Wilde WR  
*Practical observations on aural surgery and the nature and treatment of diseases of the ear.*  
Philadelphia: Blanchard and Lea, London, Philadelphia: Churchill 1853.
- 5 Wilde WR  
*On the physical, moral and social condition of the deaf and dumb.*  
London: John Churchill, 1854.
- 6 Liebreich R  
Abkunft aus Ehen unter Blutsverwandten als Grund von Retinitis Pigmentosa.  
*Dtsch Arch Kli Med* 1861; 13: 53-55.
- 7 Von Graefe A  
Vereinzelte Beobachtungen und Bemerkungen: Exceptionelles erhalten des Gesichtsfeldes bei Pigmentenartung der Netzhaut.  
*Von Graefe's Arch Ophthal* 1858: 4: 250-253.
- 8 Thomson A  
Notice of several cases of malformation of the external ear, together with experiments on the state of hearing in such persons.  
*Month J Med Scie* 1847; 7: 420.
- 9 Berry GA  
Note on a congenital defect (coloboma) of the lower lid.  
*Royal London Ophthalmol Hosp Rep* 1889; 12: 255-257.
- 10 Treacher Collins E  
Case with symmetrical notches in the outer part of each lower lid and defective development of the malar bone.  
*Trans Ophtal Soc UK* 1900; 20: 190-192.
- 11 Heusinger CF  
Hals-Kiemen-Fisteln von noch nicht beobachteter Form.  
*Virchows Arch A* 1864; 29: 358-380.
- 12 Paget J  
Cases of branchial fistulae on the external ears.  
*Lancet* 1877; II: 804.

- 13    Paget J  
Cases of branchial fistulae in the external ears.  
*Med Chirurg Trans* 1878; 61: 41-50.
- 14    Dent CT  
Case of fragilitas ossium.  
*Trans Med Soc London* 1897; 20: 339-342.
- 15    Van der Hoeve J, De Kleyn A  
Blauwe sclera, broosheid van het beenstelsel en gehoorstoornissen.  
*Ned Tijdschr Geneesk* 1917; 61: 1003-1010.
- 16    Van der Hoeve J, De Kleyn A  
Blaue Sclera, Knochenbrüchigkeit und Schwerhörigkeit.  
*Arch Ophthalmol* 1918; 95: 81-93.
- 17    Bronson E  
On fragilitas ossium and its association with blue sclerotics and otosclerosis.  
*Edinb Med J* 1917; 18: 240-281.
- 18    Fraser JS  
Otosclerosis associated with fragilitas ossium and blue sclerotics with a clinical report of three cases.  
*Proc Roy Soc Med* 1919; 12: 126-133.
- 19    Hammerschlag V  
Demonstration eines congenitale taubstummen Jungen mit Hell-Blauen Augen,  
weissen Haarstreifen und rotatorischem Nystagmus.  
*Mschr Ohrenheilk* 1905; 39: 554-555.
- 20    Van der Hoeve J  
Abnormale Länge der Tränenröhrchen mit Ankyloblepharon.  
*Klin Mbl Augenheilk* 1916; 56: 232-238.
- 21    Liveriero E, Galli della Loggia D  
Fattori ereditari in Otorinolaringologia.  
*Ann Laryngol Otol Rhinol Laringol Suppl* 1962; Fasc 1: 1-367.
- 22    Grimaud R, Mounier-Kuhn P, Gignoux M, Martin H  
*Troubles de l'appareil auditif et manifestations ophtalmologiques associés.*  
Société française d'Oto-Rhino-Laryngologie. Librairie Arnette Paris, 1962.
- 23    Kluyskens P, Geldof H  
La surdité hereditaire.  
*Acta Otorhinolaryngol Belgica* 1965; 19: 525-755.
- 24    Bergsma D, McKusick VA, Koningsmark BW  
The clinical delineation of birth defects. Part IX Ear  
*Birth defects: original article series* Vol VII, no. 4, 1971.
- 25    Black FO, Bergstrom L, Downs M, Hemenway W  
*Congenital deafness. A new approach to early detection of deafness through a high risk register.*  
Colorado Associated University Press Boulder, Colorado, 1971.



- 26 Cremers CWRJ.  
*Hereditaire aspecten van vroegkinderlijke doofheid.*  
PhD Thesis KU Nijmegen. De Tijdstroom Lochem, The Netherlands, 1976.
- 27 Koningsmark BW, Gorlin RJ  
*Genetic and metabolic deafness.*  
Saunders Comp Philadelphia, 1976.
- 28 Fraser GR  
*The causes of profound deafness in childhood.*  
The Johns Hopkins University Press, Baltimore, 1976.
- 29 Kessler L, Tymnik G, Braun HS  
*Hereditäre Hörstörungen. Hals-Nasen-und Ohrenheilkunde.*  
Zwanglose Schriftenreihe, Band 26. Johann Ambrosius Barth, Leipzig, 1977.
- 30 Bergsma D  
*Birth Defects compendium. 2<sup>nd</sup> ed.*  
The Macmillan Press Ltd. London, 1979.
- 31 Cremers CWRJ, Hageman MJ, Huizing EH  
*Erfelijke doofheid en slechthorendheid.*  
Bohn, Scheltema en Holkema, Utrecht, 1982.
- 32 Beighton P, Sellars S.  
*Genetics and Otology.*  
Churchill Livingstone, Edingburgh, 1982.
- 33 Dias O  
*Surdes infantil. Estudo clinico e epidemiologico.*  
Lisboa 1990.
- 34 Fritsch MH, Sommer A  
*Handbook of congenital and early onset hearing loss.*  
Igaku-Shoin New York-Tokio, 1991.
- 35 Gorlin RJ, Toriello HV, Cohen MM  
*Hereditary hearing loss and its syndromes.*  
Oxford monographies on medical genetics no.28  
Oxford University Press, New York-Oxford, 1995.
- 36 Tewfik TL, der Kaloustian VM  
*Congenital anomalies of the Ear, Nose and Throat.*  
Oxford University Press, New York-Oxford, 1997.
- 37 Toriello HV, Reardon W, Gorlin RJ  
*Hereditary hearing loss and its syndromes 2<sup>nd</sup> ed.*  
Oxford monographies on medical genetics no.50  
Oxford University Press, New York-Oxford, 2005.
- 38 Kunst D, Kremer H, Cremers C  
*Genetics for ENT Specialists.*  
Remedica, London Chicago, 2005.

- 39 Cremers CWRJ, Hombergen GCJH, Wentges RThR  
Perilymphatic gusher and stapes surgery - A predictable complication?  
*Clin Otolaryngol* 1983; 8: 235-240.
- 40 Cremers CWRJ, Huygen PLM  
Clinical features of female heterozygotes in the X-linked mixed deafness syndrome  
(with perilymphatic gusher during stapes surgery).  
*Int J Ped Otorhinolaryngol* 1983; 6: 179-185.
- 41 Cremers CWRJ  
Audiological features of the X-linked progressive mixed deafness syndrome with  
perilymphatic gusher during stapes surgery.  
*Am J Otol* 1985; 6: 243-246.
- 42 Cremers CWRJ, Hombergen GCJH, Scaff JJ, Huygen PLM, Volkers WS, Pinckers AJLG  
X-linked progressive mixed deafness with perilymphatic gusher during stapes surgery.  
Preoperatively identifiable specific features.  
*Arch Otolaryngol* 1985; 111: 249-254.
- 43 Snik AFM, Hombergen GCJH, Mylanus EAM, Cremers CWRJ  
The significance of the airborne gap in patients with the X-linked stapes gusher syndrome. (with case reports)  
*Am J Otol* 1995; 16: 241-246.
- 44 Cremers CWRJ, Snik AFM, Huygen PLM, Joosten FBM, Cremers FPM  
X-linked mixed deafness syndrome with congenital fixation of the stapedial footplate and  
perilymphatic gusher (DFN3).  
*Adv ORL* 2002 Vol 61, 161-167
- 45 Brunner HG, Bennekou CA van, Lambermon EMM, Oei TL, Cremers CWRJ, Wieringa BW, Ropers HH  
The gene for X-linked progressive mixed deafness with perilymphatic gusher during stapes surgery (DFN3)  
is linked to PGK.  
*Hum Gen* 1988; 80: 337-340.
- 46 Wallis C, Ballo R, Wallis G, Beighton P, Goldblatt J.  
X-linked deafness with stapes fixation in a Mauritanian kindred: Linkage to Xq probe pDP34.  
*Genomics* 1988; 3: 299-301.
- 47 Reardon W, Middleton-Price HR, Sandkuijl L, Phelps P, Bellman S, Luxon L, Pembrey ME, Malcolm S.  
A multipedigree linkage study of X-linked deafness; Linkage to Xq13-q21 and evidence for genetic heterogeneity.  
*Genomics* 1991; 11: 885-894.
- 48 Bach I, Brunner HG, Beighton P, Ruvalcaba RHA, Reardon W, Pembrey M, Velde-Visser SD van der,  
Bruns G, Cremers CWRJ, Cremers FPM, Ropers HH  
Microdeletions in patients with X-linked progressive mixed deafness and perilymphatic gusher during  
stapes surgery (DFN3)  
*Am J Human Genet* 1992; 50: 38-44
- 49 Huber I, Bitner-Glindzic M, Kok de YJM, van der Maarel SM, Ishikawa-Brosh Y, Monaco AP, Robinson D,  
Malcolm S, Pembrey ME, Brunner HG, Cremers FPM  
*Hum Mol Genet* 1994; 7: 1151-1154.

- 50 Kok de Y, Merkx GFM, van der Maarel SM, Huber I, Malcolm S, Ropers HH, Cremers FPM  
A duplication/paracentric inversion associated with familial X-linked deafness (DFN<sub>3</sub>) suggests the  
presence of a regulatory element more than 400 kB upstream of the POU<sub>3</sub>F<sub>4</sub> gene.  
*Hum Mol Genet* 1995; 4: 2145-2150.
- 51 Kok de YJM, van der Maarel SM, Bitner-Glindzicz M, Huber I, Monaco AP, Malcolm S, Pembrey ME,  
Ropers HH, Cremers FPM  
Association between x-linked mixed deafness and mutations in the POU domain gene POU<sub>3</sub>F<sub>4</sub>.  
*Science* 1995; 267: 685-688
- 52 Kok de YJM, Vossenaar ER, Cremers CWRJ, Dahl N, Laporte J, Hu LJ, Lacombe D, Fischel-Ghodsian N,  
Friedman RA, Parnes LS, Thorpe P, Bitner-Glindzicz M, Pander H-J, Heilbronner H, Graveline J,  
Dunnen den JT, Brunner HG, Ropers HH, Cremers FPM  
Identification of a hot spot for microdeletions in patients with X-linked deafness type 3 (DFN<sub>3</sub>) are located  
900 kb proximal to the DFN<sub>3</sub> gene POU<sub>3</sub>F<sub>4</sub>.  
*Hum Mol Genet* 1996; 5/9: 1229-135.
- 53 Kok de YJM, Cremers CWRJ, Ropers HH, Cremers FPM.  
The molecular basis of X-linked deafness type 3 (DFN<sub>3</sub>) in two sporadic cases: identification of a somatic  
mosaicism for a POU<sub>3</sub>F<sub>4</sub> missense mutation.  
*Hum mut* 1997; 10/3: 207-211.
- 54 Cremers CWRJ, Graham J, Parving A, Ruben RJ  
Biology of sensorineural hearing loss in children.  
*Int J Ped Otorhinolaryngol* 1988; 15: 1-15.
- 55 Gilse PHG van, Hinnen AB, Nieuwenhuijse AC  
*Heredity in diseases in the field of oto-, rhino- laryngology.*  
Bibliographia Genetica Deel XIII, No. 4, pp. 301-42. 's Gravenhage, Martinus Nijhoff, 1942.
- 56 Deol MS  
The anomalies of the labyrinth on the mutants varitint-Waddler, Shaker-2 and Jerker in the mouse.  
*J Genet* 1954; 52: 562-588.
- 57 Deol MS  
The auditory and development of the mutants piroutte shaker-1 and waltzer in the mouse.  
*Proc Roy Soc Lond Ser B* 1956; 145: 206-213.
- 58 Deol MS, Robins MW  
The spinner mouse.  
*J Hered* 1962; 53: 133-136.
- 59 Deol MS  
The origing of the abnormalities of the inner ear in Dreher mice.  
*J Embryol Exp Morph* 1964; 12: 727-733.
- 60 Deol MS  
The abnormalities of the inner ear in Kreisler mice.  
*J Embryol Exp Morph* 1964; 12: 474-490.

- 61 Deol MS  
A new gene affecting the morphogenesis of the vestibular part of the inner ear in the mouse.  
*J Embryol Exp Morph* 1966; 16: 543-558.
- 62 Deol MS  
Inherited diseases of the inner ear in man in the light of studies on the mouse.  
*J Med Genet* 1968; 5: 137-157.
- 63 Deol MS  
The relationship between abnormalities of pigmentation and of the inner ear.  
*Proc Roy Soc Lond Ser B* 1970; 175: 201-217.
- 64 Deol MS  
An experimental approach to the understanding and treatment of hereditary syndromes with congenital deafness and hypothyroidism.  
*J Med Genet* 1973a; 10: 235-242.
- 65 Deol MS  
Congenital deafness and hypothyroidism.  
*Lancet* 1973b; 2: 105-106.
- 66 Deol MS  
Deficiencies of the inner ear in the mouse and their origin.  
*Colloq Int CNRS* 1976; 266: 163-171.
- 67 Brown KS, Bergsma Dr, Barrow MV  
*Animal models of pigment and hearing abnormalities in man.*  
Birth defects; OAS VII no. 4; 1971: 102-109.
- 68 Baars van FM, Broek van den P, Cremers CWRJ, Veldman JE  
Familial non-chromaffinic paragangliomas (glomus tumors) Clinical aspects.  
*Laryngoscope* 1981; 91: 988-996.
- 69 Baars van FM, Cremers CWRJ, Broek van den P, Veldman JE  
Familial non-chromaffinic paragangliomas (glomus tumors). Clinical and genetic aspects (abridged).  
*Acta Otolaryngol (Stockholm)* 1981; 91: 589-593.
- 70 Baars van FM, Cremers CWRJ, Broek van den P, Veldman JE  
Familiaire glomustumoren: Klinische en genetische aspecten.  
*Acta Otorhinolaryngol (Belg)* 1981; 35: 50-55.
- 71 Baars van FM, Cremers CWRJ, Broek van den P, Veldman JE  
Het familiair voorkomen van glomustumoren: Klinische en genetische aspecten.  
*Ned Tijdschr Geneesk* 1981; 125: 909-914.
- 72 Baars van FM, Cremers CWRJ, Broek van den P, Veldman JE  
Genetic aspects of non-chromaffinic paraganglioma.  
*Hum Genet* 1982; 60: 305-309.
- 72 Mariman ECM, Beersum SEC van, Cremers CWRJ, Baars FM van, Ropers HH  
Analysis of a second family with hereditary non-chromaffin paraganglioma's locates the underlying gene at the proximal region of chromosome 11 Q.  
*Hum Genet* 1993; 91: 357-361.

- 73 Mariman ECM, Beersum SEC, Cremers CWRJ, Struycken PM, Ropers HH  
Fine mapping of a putatively imprinted gene for familial non-chromaffin paragangliomas to chromosome 11q13.1: evidence for genetic heterogeneity.  
*Hum Gen* 1995; 95: 56-62.
- 74 Struycken PM, Cremers CWRJ, Mariman ECM, Joosten FBM, Bleker RJTM  
Glomus tumors and genomic imprinting: influence of inheritance along the paternal or maternal line.  
*Clin Otolaryngol* 1996; 21: 537-541.
- 75 Struycken PM, Cremers CWRJ, Mariman ECM, Joosten FBM, Bleker RJTM  
Glomus tumours and genomic imprinting: influence of inheritance along the paternal or maternal line.  
*Clin Otolaryngol* 1997; 22: 71-76
- 76 Cremers CWRJ, Mönnink de JP, Arts N, Joosten FBM, Kremer H, Hoefsloot L.  
Clinical report on the L95P mutation in a Dutch family with paraganglioma.  
*Otol Neurotol* 2002; 23: 755-759
- 78 Hao HX, Khalimonchuk O, Schraders M, Dephore N, Bayley JP, Kunst H, Devilee P, Cremers CW, Schiffman JD, Bentz BG, Gygi SP, Winge DR, Kremer H, Ruiters J  
SDH5, a gene required for flavination of succinate dehydrogenase, is mutated in paraganglioma  
*Science* 2009; 325: 1139-1142.
- 79 Hensen EF, Goeman JJ, Oosting J, van der Mey AGL, Hogendoorn PCW, Cremers CWRJ, Devilee P, Cornelisse CJ  
Similar gene expression profiles of sporadic, PGL2-, and SDD-linked paragangliomas suggest a common pathway to tumorigenesis.  
*BMC Med Genomics* 2009; 2: 25.
- 80 Cremers CWRJ, Flikkers-van Noord M  
The earpits-deafness syndrome. Clinical and genetic aspects.  
*Int J Ped Otorhinolaryngol* 1980; 2: 309-322.
- 81 Cremers CWRJ, Thijssen HOM, Fischer AJEM, Marres EHMA  
Otological aspects of the earpit-deafness syndrome.  
*ORL* 1981; 43: 223-239.
- 82 Widdershoven J, Assmann K, Monnens L, Cremers CWRJ  
Renal disorders in the branchio-oto-renal syndrome.  
*Acta Paediatr Helv* 1983; 38: 513-522.
- 83 Cremers CWRJ, Beusen JMH, Huygen PLM  
Hearing gain after stapedotomy, partial platinectomy, or total stapedectomy for otosclerosis.  
*Ann Otol Rhinol Laryngol* 1991; 100: 959-961.
- 84 Kumar S, Kimberling WJ, Smith RJH, Marres HAM, Cremers CWRJ  
Autosomal dominant branchio-oto-renal syndrome - localization of a disease gene to chromosome 8q by linkage in 1 Netherland family.  
*Human Molecular Genetics* 1992; 1: 491-495.



- 85 Kumar S, Kimberling W, Connolly C, Tinley S, Marres H, Cremers C  
Refining the Region of Branchio-oto-renal syndrome and Defining the Flanking Markers on Chromosome 8q by Genetic Mapping.  
*Am J Hum Genet* 1994; 55: 1188-1194.
- 86 Chen A, Francis M, Ni L, Cremers CWRJ, Kimberling WJ, Sato Y, Phelps PD, Bellman SC, Wagner MJ, Pembrey M, Smith RJH  
Phenotypic manifestations of branchiootorenal syndrome.  
*Am J Med Gen* 1995; 58: 365-370.
- 87 Kumar S, Kimberling WJ, Lanyi A, Sumegi J, Pinnt J, Ing P, Tinley S, Marres HAM, Cremers CWRJ  
Narrowing the genetic interval and yeast artificial chromosome (YAC) map in the Branchio-Oto-Renal region on chromosome 8q.  
*Genomics* 1996; 31: 71-79.
- 88 Kumar S, Kimberling WJ, Marres HAM, Cremers CWRJ  
Autosomal dominant branchio-otic type syndrome is not allelic to branchio-oto-renal gene on chromosome 8q.  
*Am J Med Genet* 1998; 76: 395-401.
- 89 Kumar S, Kimberling WJ, Weston MD, Schaefer BG, Berg MA, Marres HAM, Cremers CWRJ  
Identification of three novel mutations in human EYA1 protein associated with Branchio-Oto-Renal syndrome.  
*Hum Mut* 1998; 11: 443-449.
- 90 Kumar S, Deffenbacher K, Cremers CWRJ, Van Camp G, Kimberling WJ  
Branchio-oto-renal syndrome: identification of novel mutations, molecular characterization, mutation distribution, and prospects for genetic testing.  
*Genetic Testing*; 1998; 1 / 4: 243-251.
- 91 Kumar S, Kimberling WJ, Marres HAM, Cremers CWRJ  
Genetic heterogeneity associated with Branchio-Oto-Renal syndrome.  
*J Med Genet* (Letter to the editor) 1999; 83/3: 207-208.
- 92 Kumar S, Deffenbacher K, Cremers CWRJ, Camp G van, Kimberling WJ  
Branchio-Oto-Renal syndrome: identification of novel mutations, molecular characterization, mutation distribution, and prospects for genetic testing.  
*Genetic Testing* 1999; 1/4: 243-251.
- 93 Kumar S, Deffenbacher K, Marres HAM, Cremers CWRJ, Kimberling WJ  
Genomewide search and genetic localization of a second gene associated with autosomal dominant Branchio-Oto-Renal (BOR-)syndrome: Clinical and Genetic implications.  
*Am J Hum Genet* 2000; 66/5: 1715-1720.
- 94 Kemperman MH, Stinckens C, Kumar S, Huygen PLM, Joosten FBM, Cremers CWRJ  
Progressive fluctuant hearing loss, enlarged vestibular aqueduct, and cochlear hypoplasia in Branchio-Oto-Renal syndrome.  
*Otol & Neurotol* 2001; 22: 637-643.

- 95 Kemperman MH, Koch SMP, Joosten FBM, Kumar S, Huyen PLM, Cremers CWRJ  
Inner-ear anomalies are frequent but non-obligatory features of the Branchio-Oto-Renal syndrome.  
*Arch Otolaryngol H&N* 2002; 128(9): 1033-1038.
- 96 Kemperman MH, Koch SM, Kumar S, Huygen PL, Joosten FB, Cremers CW  
Evidence of progression and fluctuation of hearing impairment in branchio-oto-renal syndrome  
*Int J Audiol* 2004; 43(9): 523-532.
- 97 Koch SMP, Kumar S, CWRJ Cremers  
A family with autosomal dominant inherited dysmorphic small auricles, lip pits and congenital  
conductive hearing impairment.  
*Arch Otolaryngol* 2000; 126/5: 639-644.
- 98 Kochhar A, Orten DJ, Sorensen JL, Fischer SM, Cremers CWRJ, Kimberling WJ, Smith RJH  
SIX1 Mutation Screening in 247 Branchio-Oto-Renal Syndrome Families: A recurrent missense mutation  
associated with BOR.  
*Hum Mut* 2008; 29(4): 565.
- 99 Orten DJ, Fischer SM, Radhakrishna D, Cremers CWRJ, Marres HAM, Van Camp G, Welch KO,  
Smith RJH, Kimberling WJ  
Branchio-Oto-Renal syndrome: Novel mutations in the EyA1 Gene and a review of the mutational  
genetics of BOR.  
*Hum Mutat* 2008; 29(4): 537-544.
- 100 Aarem A van, Cremers CWRJ, Pinckers AJLG, Huygen PLM, Hombergen GCJH, Kimberling BJ  
The Usher syndrome type 2A. Clinical findings in obligate carriers.  
*Int J Ped Otorhinolaryngol* 1995; 31: 159-174.
- 101 Aarem van A, Wagenaar M, Pinckers AJLG, Huygen PLM, Bleeker-Wagemakers EM, Kimberling BJ,  
Cremers CWRJ  
Ophthalmological findings in Usher syndrome type 2A.  
*Ophthalmol Gen* 1995; 16: 151-158.
- 102 Kimberling WJ, Weston MD, Möller CG, Aarem van A, Cremers CWRJ, Sumegi J, Ing PS, Conolly CJ,  
Martini A, Milani M, Tamayo ML, Bernal J, Greenberg J, Ayuso C  
Gene mapping of the Usher syndrome type IIa: Localization of the gene to a 2.1-cM segment on  
chromosome 1q41.  
*Am J Hum Genet* 1995; 56: 216-223.
- 103 Weil D, Blanchard S, Kaplan J, Guilford P, Gibson F, Walsh J, Mburu P, Varela A, Leveilliers J, Weston MD,  
Kelley PM, Kimberling WJ, Wagenaar M, Levi-Acobas F, Larget-Piet D, Munnich A, Steel KP, Brown SD, Petit C  
Defective VIIa responsible for Usher syndrome type IB.  
*Nature* 1995; 374: 60-61.
- 104 Pieke-Dahl S, Aarem van A, Dobin A, Cremers CWRJ, Kimberling WJ  
Genetic heterogeneity of Usher syndrome type II in a Dutch population.  
*Med Genet* 1996; 33: 753-757.

- 105 Weston MD, Kelley PM, Overbeck LD, Wagenaar M, Orten D, Hasson T, Chen Z.-Y., Corey D, Mooseker M, Sumegi J, Cremers C, Möller C, Jacobsen S, Gorin MB, Kimberling WJ  
Myosin VIIA mutation screening in 189 Usher syndrome patients. Type 1 patients.  
*Am J Human Genetics* 1996; 59: 1074-1083.
- 106 Eudy JD, Weston MD, Yao SF, Hoover DM, Rehm HL, Ma-Edmonds M, Yan D, Ahmad I, Cheng JJ, Ayuso C, Cremers C, Davenport S, Moller C, Talmadge CB, Beisel KW, Tamayo M, Morton CC, Swaroop A, Kimberling WJ, Sumegi J.  
Mutation of a gene encoding a protein with extracellular matrix motifs in Usher syndrome type IIA.  
*Science* 1998; 280: 1753-1757.
- 107 Astuto LM, Weston MD, Carney CA, Hoover DM, Cremers CWRJ, Wagenaar M, Moller C, Smith RJH, Pieke-Dahl S, Greenberg J, Ramesar R, Jacobson S, Ayuso C  
Genetic heterogeneity of Usher syndrome: analysis of 151 Usher I families.  
*Am J Hum Genet* 2000; 67/6: 1569-1574.
- 108 Orten DJ, Weston MD, Kelley PM, Cremers CW, Wagenaar M, Jacobson SG, Kimberling WJ  
Analysis of DNA elements that modulate myosin VIIa expression in humans.  
*Hum mut* 2000; 15(1): 114-115.
- 109 Pieke Dahl S, Möller CG, Kelly PM, Astuto LM, Cremers CWRJ, Gorin MB, Kimberling WJ  
Genetic heterogeneity of Usher syndrome type II: localization to chromosome 5q.  
*Am J Med Genet* 2000; 37/4: 256-262.
- 110 Weston MD, Eudy JD, Fujita T, Yao S-F, Usami S, Cremers C, Greenburg J, Ramesar R, Martini A, Moller C, Smith RJ, Sumegi J. Kimberling WJ  
Genomic structure and identification of novel mutations in Usherin, the gene responsible for Usher syndrome type Ila.  
*Am J Hum Genet* 2000; 66/4: 1199-1210.
- 111 Dreyer B, Tranebjaerg L, Brox V, Rosenberg T, Möller C, Beneyto M, Weston MD, Kimberling WJ, Cremers CWRJ, Liu X, Nilssen O.  
A common ancestral origin of the frequent and widespread 2299delG USH2A mutation.  
*Am J Human Genet* 2001; 69: 228-234.
- 112 Astuto LM, Bork JM, Weston MD, Askew JW, Fields RR, Orten DJ, Ohliger SJ, Riazuddin S, Morell RJ, Khan S, Riauddin S, Kremer H, Van Hauwe P, Moller CG. Cremers CWRJ, Ayuso C, Heckenlively, Rohrschneider, Spandau U, Greenberg J, Ramesar R, Reardon W, Bitoun P, Milan J, Legge R, Friedman TB, Kimberling WJ  
CDH23 Mutation and phenotype heterogeneity: A profile of 107 diverse families with Usher syndrome and nonsyndromic deafness.  
*Am J Human Genet* 2002; 71: 262-275.
- 113 Pennings RJE, Huygen PLM, Orten DJ, Wagenaar M, Aarem A van, Kremer H, Kimberling WJ, Cremers CWRJ, Deutman AF  
Evaluation of visual impairment in Usher syndrome 1b and Usher syndrome 2a  
*Acta Ophthalmol Scand* 2004; 131-139.
- 114 Pennings RJE, te Brinke H, Weston WD, Claassen A, Orten DJ, Weekamp H, van Aarem A, Huygen PLM, Deutman AF, Hoefsloot LH, Cremers FPM, Cremers CWRJ, Kimberling WJ, Kremer H  
USH2A mutations analysis in 70 Dutch families with Usher syndrome type II.  
*Hum Mutat* 2004;24:185.



- 115 Pennings RJE, Topsakal V, Astuto L, Brouwer de APM, Wagenaar M, Huygen PLM, Kimberling WJ, Deutman AF, Kremer H, Cremers CWRJ  
Variable clinical features in patients with CDH23 mutations (USH1D-DFNB12)  
*Otol & Neurotol* 2004; 25: 699-706.
- 116 Coucke P, van Camp G, Doyodiharjo B, Smith S, Frants R, Padberg G, Darby JK, Huizing EH, Cremers CWRJ, Kimberling WJ, Oostra B, van de Heyning PH, Willems PJ  
Linkage mapping in two families of autosomal dominant hearing loss to the short arm of chromosome 1.  
*New Eng J Med* 1994; 331: 425-431.
- 117 Camp van G, Coucke PJ, Kunst H, Schatteman I, Velzen van D, Marres H, Ewijk van M, Declau F, Hauwe van P, Meyers J, Kenyon J, Smith S, Smith R, Djelantik B, Cremers CWRJ, Heyning van de P, Willems PJ  
Linkage analysis of progressive hearing loss in five extended families maps the DFNA2 gene to a 1.25 Mb region on chromosome 1p.  
*Genomics* 1997; 41: 70-74.
- 118 Marres H, Ewijk van M, Huygen P, Kunst H, Camp van G, Coucke P, Willems P, Cremers C  
Inherited non-syndromic hearing loss. An audiovestibular study in a large family with autosomal dominant progressive hearing loss related to DFNA2.  
*Arch Otolaryngol & Head Neck Surg* 1997; 123: 573-577.
- 119 Kunst H, Marres HAM, Huygen PLM, Coucke P, Willems P, Cremers CWRJ  
Autosomal dominant non-syndromal progressive sensorineural hearing impairment: audiological evaluation of a Dutch DFNA2 family.  
*Development in Genetic Hearing Impairment*. Ed Dafydd Stephens, Andrew Read, Alessandro Martini, Whurr Publishers Ltd, London. Chapter 17: 98-101.
- 120 Kunst H, Marres H, Huygen P, Ensink R, Camp van G, Hauwe van P, Coucke P, Cremers C  
Non-syndromic autosomal dominant progressive sensorineural hearing loss. Audiological analysis on a pedigree linked to DFNA2.  
*Laryngoscope* 1998; 108: 74-80.
- 121 Coucke PJ, Van Hauwe P, Kelley Ph, Kunst H, Schatteman I, Van Velzen D, Meyers J, Ensink RJ, Verstreken M, Declau F, Marres H, Kastury K, Bashin S, McGuirt WT, Smith RJH, Cremers CWRJ, Van de Heyning P, Willems PJ, Smith SD, Van Camp G  
Mutations in the KCNQ4 gene are responsible for autosomal dominant deafness in 4 DFNA2 families.  
*Hum Mol Genet* 1999; 8/7: 1321-1328.
- 122 Van Hauwe P, Coucke PJ, Declau F, Kunst H, Ensink RJ, Marres HA, Cremers CWRJ, Djelantik B, Smith SD, Kelley Ph, Van de Heyning PH, Van Camp G.  
Deafness linked tot DFNA2: one locus but how many genes?  
*Nat Genet* 1999; 21: 263.
- 123 Ensink RJH, Huygen PLM, Van Hauwe P, Coucke P, Cremers CWRJ, Van Camp G  
A Dutch family with progressive sensorineural hearing impairment linked to the DFNA2 region.  
*Eur Arch Otolaryngol* 2000; 257: 62-67.
- 124 Van Hauwe P, Coucke PJ, Ensink RJ, Huygen P, Cremers CWRJ, Van Camp G  
Mutations in KCNQ4K+ channel gene, responsible for autosomal dominant hearing loss, cluster in the channel pore region.  
*Am J Med Genet*, 2000; 93/3: 184-187.

- 125 De Leenheer EMR, Huygen PLM, Coucke PJ, Admiraal RJC, Van Camp C, Cremers CWRJ  
Longitudinal and cross-sectional phenotypic analysis in a new, Dutch DFNA2/ KCNQ4 family.  
*Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002; 267-274.
- 126 Van Camp G, Coucke PJ, Akita J, Franssen E, Abe S, De Leenheer EMR, Huygen PLM, Cremers CWRJ, Usami SI  
A mutational hotspot in the KCNQ4 gene, responsible for autosomal dominant hearing impairment.  
*Hum Mut* 2002; 20/1: 15-19.
- 127 De Leenheer EMR, van Zuijlen DA, Van Laer L, Van Camp G, Huygen PLM, Huizing EH, Cremers CWRJ  
Clinical features of DFNA5  
*Adv Otorhinolaryngol* 2002; 61: 53-59.
- 128 Van Camp G, Kunst H, Flothmann K, McGuirt W, Wauters J, Marres H, Verstreken M, Bessalova IN,  
Burmeister M, Van de Heyning PH, Smith RJH, Willems PJ, Cremers CWRJ, Lesperance MM.  
A gene for autosomal dominant hearing impairment (DFNA14) maps to a region on chromosome 4p16.3  
that is non-overlapping with the DFNA6 locus.  
*J Med Genet* 1999; 36/7: 532-536.
- 129 Bessalova IN, Camp van G, Bom S, Brown DJ, Cryns K, DeWan AT, Erson AE, Flothmann K, Kunst H,  
Kurnool P, Sivakumaran TA, Cremers CWRJ, Leal SM, Burmeister M, Lesperance MM  
Mutations in the Wolfram syndrome 1 gene (WFS1) are a common cause of low frequency sensorineural  
hearing loss.  
*Hum Mol. Genet* 2001, 10/22: 2501-2508.
- 130 Bom SJH, Van Camp G, Cryns K, Admiraal RJC, Huygen PLM, Cremers CWRJ  
Autosomal dominant low-frequency hearing impairment (DFNA6/14). A clinical and genetic family study.  
*Otology & Neurotology* 2002; 23: 876-884
- 131 Cryns K, Pfister M, Pennings RJE, Bom S, Flothmann K, Caethoven G, Kremer H, Schatteman I,  
Köln KA, Tóth T, Kupka S, Blin N, Nürnberg P, Thiele H, Van De Heyning PH, Reardon W, Stephens D,  
Cremers CWRJ, Smith RJH, Van Camp G  
Mutations in the WFS1-gene that cause low frequency sensorineural hearing loss are small  
non-inactivating mutations  
*Hum Genet* 2002; 110: 389-394.
- 132 Cryns K, Sivakumaran T, Ouweland JMW van den, Pennings RJE, Cremers CWRJ  
Mutational spectrum of the WFS1 gene in Wolfram syndrome, nonsyndromic hearing impairment,  
diabetes mellitus and psychiatric genetics  
*Hum Mutat* 2003; 22: 275-287.
- 133 Verhagen WIM, Bom SJH, Huygen PLM, Franssen E, Van Camp G, Cremers CWRJ  
Familial progressive vestibulocochlear dysfunction caused by a COCH mutation (DFNA9).  
*Arch Neurol*, 2000; 57/7: 1045-1047.
- 134 Bom SJH, De Leenheer EMR, LeMaître FX, Kemperman MH, Verhagen WIM, Marres HAM, Kunst HPM,  
Ensink RJH, Bosman AJ, Van Camp G, Cremers FPM, Huygen PLM, Cremers CWRJ  
Speech recognition scores related to age and degree of hearing impairment in DFNA2/KCNQ4 and  
DFNA9/COCH.  
*Arch Otolaryngol & Head Neck Surg* 2001; 127: 1045-1048.

- 135 Fransen E, Verstreken M, Bom SJH, LeMaire F, Kemperman MH, Kok de YJM, Wuyts FL, Verhagen WIM, Huygen PLM, McGuirt WT, Smith RJH, Maldergem van L, Declau F, Cremers CWRJ, Heyning van de PH, Cremers FPM, Van Camp G  
A common ancestor for COCH-related cochleovestibular (DFNA9) patients in Belgium and the Netherlands, bearing the P51S mutation.  
*J Med Genet* 2001; 38: 61-65.
- 136 Verhagen WIM, Bom SJH, Fransen E, Van Camp G, Huygen PLM, Theunissen EJJM, Cremers CWRJ  
Hereditary vestibulocochlear dysfunction due to a COCH gene mutation (DFNA9) a follow-up study of a family.  
*Clin Otolaryngol* 2001; 26/6: 477-483
- 137 LeMaire FX, Feenstra L, Huygen PLM, Fransen E, Devriendt K, Van Camp G, Vantrappen G, Cremers CWRJ  
Progressive late-onset sensorineural hearing loss and vestibular impairment with vertigo (DFNA9/COCH). Longitudinal analyses in a Belgian family  
*Otology and Neurotology*, 2003; 24: 743-748
- 138 De Leenheer EMR, Huygen PLM, Wayne S, Verstreken M, Declau F, Van Camp G, Van de Heyning PH, Smith RJH, Cremers CWRJ  
DFNA10/EYA4 - The clinical picture.  
*Adv ORL* 2002; Vol 61: 73-78.
- 139 McGuirt WT, Prasad SD, Griffith AJ, Kunst HPM, Green GE, Sphargel KB, Runge C, Huybrechts C, Mueller RF, Lynch E, King MC, Brunner HG, Cremers CWRJ, Takanos M, Li SW, Arita M, Mayne R, Prockop DJ, Van Camp G, Smith RJH  
Mutations in COL11A2 cause non-syndromic hearing loss (DFNA13).  
*Nat Genet* 1999; 23: 413-419.
- 140 Ensink RJH, Huygen PLM, Snoeckx RL, Caethoven G, Van Camp C, Cremers CWRJ  
A Dutch family with progressive autosomal dominant non-syndromic sensorineural hearing impairment linked to DFNA13.  
*Clin Otolaryngol* 2001; 26: 310-316.
- 141 Kunst H, Huybrechts C, Marres H, Huygen PLM, Van Camp G, Cremers CWRJ  
The phenotype of DFNA13/COL11A2: nonsyndromic autosomal dominant mid-frequency and high-frequency sensorineural hearing impairment.  
*Am J Otol* 2000; 21/2: 181-187.
- 142 Snoeckx RL, Kremer H, Ensink RJH, Flothmann K, Brouwer A de, Smith RJH, Cremers CWRJ, Camp G Van  
A novel locus autosomal dominant non-syndromic hearing loss, DFNA31, maps to chromosome 6p21.3.  
*J Med Genet* 2003; 41: 11-13.
- 143 Ensink RJH, Verhoeven K, Marres HAM, Huygen PLM, Padberg GWAM, Laak ter H, Camp van G, Willems PJ, Cremers CWRJ  
Early onset sensorineural hearing loss and late onset neurologic complaints caused a mitochondrial mutation at position 7472.  
*Arch Otolaryngol* 1998; 124: 886-891

- 144 Verhoeven K, Ensink RJH, Tiranti V, Huygen PLM, Johnson DF, Schatteman I, Van Laer L, Verstreken M, Van de Heyning P, Fischel-Ghodsian N, Zeviani M, Cremers CWRJ, Willems PJ, Van Camp G  
Hearing impairment and neurological dysfunction associated with a mutation in the mitochondrial tRNA<sup>Ser(uCN)</sup> gene.  
*Eur J Hum Gen* 1999; 7: 45-51.
- 145 Coucke P, Camp van, Demirhan O, Kabakkaya Y, Balemans W, Hauwe van P, Van Agtmael T, Smith RJH, Parving A, Bolder CHHM, Cremers CWRJ, Willems PJ  
The gene for Pendred syndrome is located between D7S501 and D7S692 in a 1.7 cM region on chromosome 7q.  
*Genomics* 1997; 40: 48-54.
- 146 Stinckens C, Huygen PL, Joosten FB, Van Camp G, Otten B, Cremers CW  
Fluctuant, progressive hearing loss associated with Ménière like vertigo in three patients with the Pendred syndrome.  
*Int J Ped Otorhinolaryngol* 2001; 61: 207-215.
- 147 Van Hauwe P, Everett LA, Coucke P, Scott DA, Kraft ML, Ris-Stalpers C, Bolder C, Otten B, de Vijlder J, Dietrich NL, Ramesh A, Srisailapathy S, Parving A, Cremers CWRJ, Willems PJ, Smith RJH, Green ED, Van Camp G  
Two frequent missense mutations in Pendred syndrome.  
*Hum Mol Genet* 1998; 7: 1099-1104.
- 148 Cremers CWRJ, Admiraal RJC., Huygen PLM, Bolder C, Everett LA, Joosten FBM, Green ED, van Camp G, Otten BJ  
Progressive hearing loss, hypoplasia of the cochlea and widened vestibular aqueducts are common features in Pendred's syndrome.  
*Int J Ped Otorhinolaryngol* 1998; 45: 113-123.
- 149 Van Eyken E, Van Laer L, Fransen E, Topsakal V, Hendrickx JJ, Demeester K, Van de Heyning P, Mäki-Torkko E, Hannula S, Sorri M, Jensen M, Parving A, Bille M, Baur M, Pfister M, Bonaconsa A, Mazzoli M, Orzan E, Espeso A, Stephens D, Verbruggen K, Huyghe J, Dhooge I, Huygen P, Kremer H, Cremers C, Kunst S, Manninen M, Pyykkö I, Rajkowska E, Pawelczyk M, Sliwinska-Kowalska M, Steffens M, Wienker T, Van Camp G.  
The contribution of GJB2 (Cormexin 26) 35delG to age-related hearing impairment and noise-induced hearing loss.  
*Otol Neurotol* 2007; 28: 970-975.
- 150 Van Eyken E, Van Camp G, Fransen E, Topsakal V, Hendrickx JJ, Demeester K, Van de Heyning P, Mäju-Torkko E, Hannula S, Sorri M, Jensen M, Parving A, Bille M, Baur M, Pfister M, Bonaconsa A, Mazzoli M, Orzan E, Espeso A, Stephens D, Verbruggen K, Huyghe J, Dhooge I, Huygen P, Kremer H, Cremers C, Kunst S, Manninen M, Pyykkö I, Lacava AD, Steffens M, Wienker T, Van Laer L  
Contribution of the N-acetyltransferase 2 polymorphism NAT2\*6A to Age Related Hearing Impairment  
*J Med Genet* 2007; 44: 570-578.



- 151 Huyghe JR, Van Laer L, Hendrickx JJ, Fransen E, Demeester K, Topsakal V, Kunst S, Manninen M, Jensen M, Bonaconsa A, Mazzoli M, Baur M, Hannula S, Mäki-Torkko E, Espeso A, Van Eyken E, Flaquer A, Becker C, Stephens D, Sorri M, Orzan E, Bille M, Parving A, Pykkö I, Cremers CW, Kremer H, Van de Heyning PH, Wienker TF, Nürnberg P, Pfister M, Van Camp G  
Genome-wide SNP-based linkage scan identifies a locus on 8q24 for an age-related hearing impairment trait.  
*Am J Hum Genet* 2008; 83: 401-7.
- 152 Van Laer L, Van Eyken E, Fransen E, Huyghe JJ, Topsadal V, Hannula S, Mäki-Torkko E, Hendrickx JJ, Jensen M, Demeester K, Bauer M, Bonaconsa M, Espeso A, Verbruggen K, Huyghe J, Huygen P, Kunst S, Manninen M, Lacava A, Steffens M, Wienker T, Pykkö I, Cremers CWRJ, Kremer H, Dhooze I, Stephens D, Orzan E, Pfister M, Bille M, Parving A, Sorri M, Van de Heyning P, Van Camp G.  
The grainyhead like 2 gene (GRHL2), alias TPCP2L3, is associated with age-related hearing impairment.  
*Hum Mol Genet* 2008;17: 159-169.
- 153 Bogaert Van den K, Govaerts PJ, Leenheer De E, Schattelman I, Verstreken W, Chen W, Declau F, Cremers CWRJ, Heyning Van de PH, Offeciers FE, Somers T, Smith RJH, Camp Van G  
Otosclerosis: a genetically heterogeneous disease involving at least three different genes.  
*BONE* 2002; 30(4):624-630.
- 154 Bogaert Van den K, Leenheer De EMR, Chen W, Lee Y, Nürnberg P, Pennings RJE, Vanderstraeten K, Thijs M, Cremers CWRJ, Smith RJH, Camp Van G  
A fifth locus for otosclerosis, OTSC5, maps to chromosome 3q22-24  
*J Med Genet* 2004; 41: 450-453.
- 155 Pauw RJ, De Leenheer EMR, Van den Bogaert K, Huygen PLM, Van Camp G, Joosten FBM, Cremers CWRJ  
The phenotype of the first otosclerosis family linked to OTSC5.  
*Otology & Neurotology* 2006; 27:308-315.
- 156 Pauw RJ, Huygen PLM, Thys M, Van Camp G, Joosten FBM, Cremers CWRJ  
Phenotype description of a Dutch otosclerosis family with suggestive linkage to OTSC7.  
*Am J Med Genet A* 2007; 143: 1613-22.
- 157 Thys M, Bogaert van den K, Iliadou V, Vanderstraeten K, Dieltjens N, Schrauwen I, Chen W, Eleftheriades N, Grigoriadou M, Pauw RJ, Cremers CWRJ, Smith RJH, Petersen MB, Van Camp G  
A seventh locus for otosclerosis, OTSC7, maps to chromosome 6q13-16.1.  
*Eur J Med Genet* 2007; 15: 362-368.
- 158 Thys M, Schrauwen I, Vanderstraeten K, Janssens K, Dieltjens N, Van Den Bogaert K, Fransen E, Chen W, Ealy M, Claustres M, Cremers CR, Dhooze I, Declau F, Claes J, Van de Heyning P, Vincent R, Somers T, Offeciers E, Smith RJ, Van Camp G  
The coding polymorphism T2631 in TGF-beta1 is associated with otosclerosis in two independent populations.  
*Hum Mol Genet* 2007; 16: 2021-30.
- 159 Schrauwen I, Thys M, Vanderstraeten K, Fransen E, Ealy M, Cremers CWRJ, Dhooze I, Van de Heyning P, Offeciers E, Smith RJH, Van Camp G  
No evidence for association between the Renin-Angiotensin-Aldosterone system and otosclerosis in a large Belgian-Dutch population.  
*Otol Neurotol* 2009; 30: 1079-1083.

- 160 Schrauwen I, Ealy M, Huentelman MJ, Thys M, Homer N, Vanderstraeten K, Fransen E, Corneveaux JJ, Craig DW, Claustres M, Cremers CWRJ, Dhooze I, Van de Heyning P, Vincent R, Offeciers E, Smith RJH, Van Camp G  
A Genome-wide analysis identifies genetic variants in the RELN Gene associated with otosclerosis.  
*Am J Hum Genet* 2009; 84: 328-338.
- 161 Friedman RA, Van Laer L, Huentelman MJ, Seth SS, Van Eyken E, Corneveaux JJ, Tembe WD, Halperin RF, Thornburn AQ, Thys S, Bonneux S, Fransen E, Huyghe J, Pyykkö I, Cremers CW, Kremer H, Dhooze I, Stephens D, Orzan E, Pfister M, Bille M, Parving A, Sorri M, Van de Heyning PH, Makmura L, Ohmen JD, Linthicum FH Jr, Fayad JN, Pearson JV, Craig DW, Stephan DA, Van Camp G  
GRM7 variants confer susceptibility to age-related hearing impairment.  
*Hum Mol Genet* 2009; 18/4: 785-796.
- 162 Bokhoven van H, Genderen van C, Molloy CM, Pol van der DJR, Cremers CWRJ, Aarem A van, Schwartz M, Rosenberg T, Geurts van Kessel AHM, Ropers HH, Cremers FPM  
Mapping of the choroideremia-like (CHML) gene at 1q42-qter and mutation analysis in patients with Usher syndrome type II.  
*Genomics*, 1994; 19: 385-387.
- 163 Wijk E van, Pennings RJE, Brinke H te, Claassen A, Yntema HG, Hoefsloot HG, Cremers FPM, Cremers CWRJ, Kremer H  
Identification of 51 novel exons of the Usher syndrome type 2A (Ush 2 A) gene that encode multiple conserved functional domains, mutated in patients with Usher syndrome type II.  
*Am J Hum Genet* 2004; 74: 738-744.
- 164 Kalay E, Brouwer APM, Caylan R, Nabuurs SB, Wollink B, Karaguzel A, Heister JGAM, Erdol H, Cremers FPM, Cremers CWRJ, Brunner HG, Kremer H  
A novel D458V mutation in the SANS PDZ binding motif causes atypical Usher syndrome.  
*J Mol Med* 2005;83:1025-1032.
- 165 Cremers FPM, Kimberling WJ, De Brouwer A, Van Wijk E, te Brinke H, Cremers CWRJ, Hoefsloot LH, Banfi S, Simonelli F, Berger W, Kelley PM, Haralambous E, Bitner-Glindzicz M, Webster AR, Salhan Z, De Baere E, LeRoy B, Silvestri G, McKay G, Koenekoop RK, Millan JM, Rosenberg T, Joensuu T, Sankila EM, Weil D, Weston M, Wissinger B, Kremer H  
Development of a genotyping microarray for Usher syndrome.  
*J Med Genet* 2007, 44: 153-160.
- 166 van Wijk E, Kersten FFJ, artono A, Brandwijk K, Letteboer SJF, Peters T, Märker T, Cremers CWRJ, Cremers FPM, Yan X, Nigg E, Wolfrum U, Roepman R, Kremer H  
The retinal ciliopathies Usher syndrome and Leber congenital amaurosis are molecularly linked via a novel isoform of the centrosomal ninein-like protein.  
*Hum Mol Genet* 2009; 18: 51-64.
- 167 Topsakal V, Pennings RJE, Brinke H te, Hamel B, Huygen PLM, Kremer H, Cremers CWRJ  
Phenotype determination guides swift genotyping of a DFNA2/KCNQ4 family with a hot spot mutation (W276S)  
*Otol & Neurotol* 2005; 26: 52-58.



- 168 Bischoff AMLC, Luijendijk MWJ, Huygen PLM, Duijnhoven van G, Leenheer De EMR, Oudesluijs GG, Laer van L, Cremers FPM, Cremers CWRJ, Kremer H  
A novel mutation identified in the DFNA5 gene in a dutch family: a clinical and genetic evaluation  
*Audiol Neurotol* 2004; 9: 34-46.
- 169 Pennings RJE, Bom SJH, Cryns K, Flothmann K, Huygen PLM, Kremer H, Camp Van G, Cremers CWRJ  
Progression of low-frequency sensorineural hearing loss (DFNA6/14-WFS1)  
*Arch Otolaryngol & Head Neck Surg* 2003; 129: 421-426.
- 170 Plantinga RF, De Brouwer AP, Huygen PLM, Kunst HPM, Kremer H, Cremers CWRJ  
A novel TECTA mutation in a Dutch DFNA8/12 family confirms genotype-phenotype correlation.  
*J Assoc Res Otolaryngol* 2006; 1: 173-181.
- 171 Cremers CWRJ, Plantinga RF, Kremer H  
Van gen naar ziekte; DFNA 8/12, een autosomal dominant overervend komvormig perceptief gehoorverlies.  
*Ned. Tijdschr Geneesk*, 2007; 151(9): 531-534.
- 172 Collin RW, de Heer AM, Oostrik J, Pauw RJ, Plantinga RF, Huygen PL, Admiraal R, de Brouwer AP, Strom TM, Cremers CW, Kremer H.  
Mid-frequency DFNA8/12 hearing loss caused by a synonymous TECTA mutation that affects an exonic splice enhancer.  
*Eur J Hum Genet* 2008; 16(12):1430-6.
- 173 de Heer AR, Pauw RJ, Huygen PL, Collin RW, Kremer H, Cremers CW  
Flat threshold and mid-frequency hearing impairment in a Dutch DFNA8/12 family with a novel mutation in TECTA. Some evidence for protection of the inner ear.  
*Audiol Neurotol* 2008;14:153-162.
- 174 de Heer AM, Huygen PL, Collin RW, Kremer H, Cremers CW  
Mild and variable audiometric and vestibular features in a third DFNA15 family with a novel mutation in POU4F3.  
*Ann Otol Rhinol Laryngol* 2009; 118/4: 313-320.
- 175 Bom SJ, Kemperman MH, Huygen PL, Luijendijk MW, Cremers CW  
Cross-sectional analysis of hearing threshold in relation to age in a large family with cochleovestibular impairment thoroughly genotyped for DFNA9/COCH  
*Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003; 112/3: 280-286.
- 176 Bischoff A, Huygen PLM, Kemperman MH, Pennings RJE, Bom SJH, Verhagen WIM, Admiraal RJC, Kremer H, Cremers CWRJ  
Vestibular deterioration precedes hearing deterioration in the P51S COCH mutation (DFNA9): An analysis in 74 mutation carriers.  
*Otol Neurotol* 2005; 26:918-925.
- 177 Cremers CWRJ, Kemperman MH, Bom SJH, Huygen PLM, Verhagen WIM, Kremer JM  
Van gen naar ziekte: een op middelbare leeftijd optredende progressive cochleovestibulaire disfunctie (DFNA9).  
*Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149:2619-2621.

- 178 Kemperman MH, De Leenheer EMR, Huygen PLM, Van Duijnhoven G, Morgon CC, Robertson NG, Cremers FPM, Kremer H, Cremers CWRJ  
Audiometric, vestibular, and genetic aspects of a DFNA9 family with a G88E COCH mutation.  
*Otol Neurotol* 2005;26:926-933.
- 179 Collin RWJ, Pauw RJ, Schoots J, Huygen PLM, Hoefsloot LH, Cremers CWRJ, Kremer H  
Identification of a novel COCH mutation, G87W, causing autosomal dominant hearing impairment (DFNA9).  
*Am J Med Genet* 2006; 140/16: 1791-1794.
- 180 Robertson NG, Cremers CWRJ, Huygen PL, Ikezono T, Krastins B, Kremer H et al.  
Cochlin immunostaining of inner ear pathologic deposits and proteomic analysis in DFNA9 deafness and vestibular dysfunction.  
*Hum Mol Genet* 2006; 15(7): 1071-1085.
- 181 Pauw RJ, Huygen PLM, Collin RJW, Cruysberg JRM, Hoefsloot LH, Kremer H, Cremers CWRJ  
Phenotype description of a novel DFNA9/COCH mutation n09T.  
*Ann Otol Rhinol Laryngol* 2007; 116: 349-57.
- 182 Pauw RJ, Huygen PLM, Thys M, Van Camp G, Joosten FBM, Cremers CWRJ  
Phenotype description of a Dutch otosclerosis family with suggestive linkage to OTSC7.  
*Am J Med Genet A* 2007; 143: 1613-22.
- 183 Luijendijk MWJ, van Wijk E, Bischoff AMLC, Krieger E, Huygen PLM, Pennings RJE, Brunner HG, Cremers CWRJ, Cremers FPM, Kremer H  
Identification and molecular modelling of a mutation in the motor head domain of myosin VIIA in a family with autosomal dominant hearing impairment (DFNA11).  
*Human Genet* 2004;115:149-156.
- 184 Bischoff ANLC, Pennings RJE, Huygen PLM, Luijendijk MW, Van Wijk E, Cruysberg JRM, Kremer H, Cremers CWRJ  
Cochleovestibular and ocular features in a Dutch DFNA11 family.  
*Otology & Neurotology* 2006;27:323-331.
- 185 Admiraal RJC, Brunner HG, Dijkstra TL, Huygen PLM, Cremers CWRJ  
Hearing loss in the nonocular Stickler syndrome caused by a COL11A2 mutation.  
*Laryngoscope* 2000; 110: 457-461.
- 186 Collin RWJ, Chellappa R, Pauw RJ, Vriend G, Oostrik J, van Drunen W, Huygen PL, Admiraal R, Hoefsloot LH, Cremers FPM, Xiang M, Cremers CWRJ, Kremer H  
Missense mutations in POU4F3 cause autosomal dominant hearing impairment DFNA 15 and affect tertiary structure, subcellular localization and DNA binding.  
*Hum Mut* 2008; 29(4): 545-554.
- 187 Pauw RJ, van Drunen FJ, Collin RW, Huygen PL, Kremer H, Cremers CW  
Audiometric characteristics of a Dutch family linked to DFNA15 with a novel mutation (p.L289F) in POU4F3.  
*Arch Otolaryngol & Head Neck Surg* 2008;134(3): 294-300.
- 188 van Drunen FJW, Pauw RJ, Kremer H, Collin R, Huygen PLM, Cremers CWRJ  
Vestibular impairment in a Dutch DFNA15 family with a L289F mutation in POU4F3.  
*Audiol Neurotol* 2009; 14: 303-307.

- 189 Heer de AM, Huygen PL, Collin RW, Kremer H, Cremers CW  
Mild and variable audiometric and vestibular features in a third DFNA15 family with a novel mutation in POU4F3.  
*Ann Otol Rhinol Laryngol* 2009; 118/4: 313-320.
- 190 Wijk E van, Krieger E, Kemperman MH, Leenheer EMR de, Huygen PLM, Cremers CWRJ  
A mutation in the gamma actin 1 (ACTG1) gene causes autosomal dominant hearing loss (DFNA20/26)  
*J Med Genet* 2003; 40: 879-884.
- 191 de Heer AM, Huygen PL, Collin RW, Oostrik J, Kremer H, Cremers CW  
Audiometric and vestibular features in a second Dutch DFNA20/26 family with a novel mutation in ACTG1.  
*Ann Otol Rhinol Laryngol* 2009; 118/5: 382-390.
- 192 Kunst H, Marres H, Huygen P, van Duynhoven G, Krebsova A, Velde S van der, Cremers F, Cremers C  
Non-syndromic autosomal dominant progressive non-specific mid-frequency sensorineural hearing impairment with childhood to late adolescent onset (DFNA21).  
*Clin Otolaryngol* 2000; 25: 45-54.
- 193 Brouwer De APM, Kunst HPM, Krebsova A, Van Asseldonk K, Reis A, Snoeckx RL, Van Camp G, Cremers CWRJ, Cremers FPM, Kremer H.  
Fine mapping of autosomal dominant non-syndromic hearing impairment DFNA21 to chromosome 6p24.1-22.3.  
*Am J Med Genet* 2005; 137:41-46.
- 194 Kemperman MH, Hoefsloot LH, Cremers CWRJ.  
Hearing loss and connexin 26.  
*J R Soc Med* 2002; 95: 171-177
- 195 Stinckens C, Kremer H, Wijk van E, Hoefsloot LH, Huygen PL, Standaert L, Fryns LP, Cremers CWRJ  
Longitudinal phenotypic analysis in patients with connexin 26 (GJB2) (DFNB1) and connexin 30 (GJB6) mutations  
*Ann Otol Rhinol Laryngol* 2004; 113(7): 587-593.
- 196 Santos RLP, Aulchenko YS, Huygen PLM, Donk KP van der, Wijse IJ de, Kemperman MH, Admiraal RJC, Kremer H, Hoefsloot LH, Cremers CWRJ  
Hearing impairment in Dutch patients with connexin 26 (GJB2) and connexin 30 (GJB6) mutations  
*Int J Ped Otorhinolaryngol* 2005; 69: 165-174.
- 197 Kalya E, Uzumu A, Krieger E, Caylan R, Uyguner o, Ulubil-Emiroglu M, Erdol H, Kayserli H, Hafiz G, Bařaran S, Brunner HG, Cremers CW, Karaguzel A, Wollnik B, Kremer H  
MYO15A (DFNB3) mutations in Turkish hearing los families and functional modelling of a novel domain mutation.  
*Am J Med Genet A* 2007; 143: 2382-9.
- 198 Kalay E, Karaguzel A, Caylan R, Heister A, Cremers FPM, Cremers CWRJ, Brunner HG, Brouwer APM, Kremer H  
Four novel TMC1 (DFNB7/DFNB11) mutations in Turkish patients with congenital autosomal recessive nonsyndromic hearing loss.  
*Hum Mut* 2005;26:591.

- 199 De Brouwer AP, Pennings RJ, Roeters M, Van Hauwe P, Astuto LM, Hoefsloot LH, Huygen PL, Van Den Helm B, Deutman AF, M Bork J, Kimberling WJ, Cremers FP, Cremers CW, Kremer H. Mutations in the calcium-binding motifs of CDH23 and the 35delG mutation in GJB2 cause hearing loss in one family. *Hum Genet* 2003 Feb;112(2):156-63.
- 200 Pennings RJE, Topsakal V, Astuto L, Brouwer de APM, Wagenaar M, Huygen PLM, Kimberling WJ, Deutman AF, Kremer H, Cremers CWRJ. Variable clinical features in patients with CDH23 mutations (USH1D-DFNB12). *Otol Neurotol* 2004; 25: 699-706.
- 201 Collin RWJ, Kalay E, Tariq M, Peters T, van der Zwaag B, Venselaar H, Oostrik J, Lee K, Ahmed ZM, Caylan R, Li Y, Spierenburg HA, Eyupoglu E, Heister A, Riazuddin S, Bahat E, Arslan S, Wollnik B, Bruner HG, Cremers CWRJ, Karaguzel A, Ahmad W, Cremers FPM, Vriend G, Friedman TB, Riazuddin S, Leal SM, Kremer H. Mutations of ESRRB encoding estrogen-related receptor beta cause autosomal recessive nonsyndromic hearing impairment DFNB35. *Am J Hum Genet* 2008; 82: 125-138.
- 202 Collin RWJ, Kalay E, Oostrik J, Caylan R, Wollnik B, Arslan S, Hollander den AI, Birinci Y, Lichtner P, Strom TM, Toraman, B, Hoefsloot LH, Cremers CWRJ, Brunner HG, Cremers FPM, Karaguzel A, Kremer H. The involvement of DFNB59 mutations in autosomal recessive non-syndromic hearing impairment. *Hum Mutat* 2007; 28: 718-723.
- 203 Kalay E, Caylan R, Kiroglu AF, Yasar T, Collin RWJ, Heister JGAM, Oostrik J, Cremers CWRJ, Brunner HG, Karaguzel A, Kremer H. A novel locus for autosomal recessive nonsyndromic hearing impairment, DFNB63, maps to chromosome 11q13.2-q13.4. *J Mol Med* 2007; 85: 397-404.
- 204 Ahmed ZM, Masmoudi S, Kalay E, Belyantseva IA, Mosrati MA, Collin RW, Riazuddin S, Hmani-Aifa M, Venselaar H, Kavar MN, Tilili A, van der Zwaag B, Khan SY, Ayadi L, Riazuddin SA, Morell RJ, Griffith AJ, Charfedine I, Caylan R, Oostrik J, Karaguzel A, Ghorbel A, Riazuddin S, Friedman TB, Ayadi H, Kremer H. Mutations of LRTOMT, a fusion gene with alternative reading frames, cause nonsyndromic deafness in human. *Nat Genet* 2008; 40:1335-40.
- 205 Hao H-X, Khalimonchuk O, Schradars M, Dephore N, Bayley J-P, Kunst H, Devilee P, Cremers CWRJ, Schiffman JD, Bentz BG, Gygi SP, Winge DR, Kremer H, Rutter J. SDH5, a gene required for flavination of succinate dehydrogenase, is mutated in hereditary paraganglioma. *Science* 2009; 325: 1139 - 1142.
- 206 Van Wijk E, Zwaag van der B, Peters T, Zimmermann U, Te Brinke H, Kersten FF, Marker T, Aller E, Hoefsloot LH, Cremers CW, Cremers FP, Wolfrum U, Knipper M, Roepman R, Kremer H. The DFNB31 gene product whirlin connects to the Usher protein network in the cochlea and retina by direct association with USH2A and VLRG1. *Hum Mol Genet* 2006; 15/5: 751-765.



- 207 Cremers CWRJ, Bolder C, Admiraal RJC, Everett LA, Joosten FBM, van Hauwe P, Green ED, Otten BJ  
Progressive sensorineural hearing loss and a widened vestibular aqueduct in Pendred syndrome.  
*Arch Otolaryngol & Head and Neck Surg* 1998; 124: 501-505.
- 208 Gong Y, Krakow D, Marcelino J, Wilkin D, Wilkin D, Chitayat D, Babul-Hirji R, Hudgins L, Cremers CW,  
Cremers FPM, Brunner HG, Reinker K, Rimoin DL, Cohn DH, Goodman FR, Reardon W, Patton M,  
Francomano CA, Warman ML.  
Heterozygous mutations in the gene encoding noggin affect human joint morphogenesis.  
*Nature Genetics* 1999; 21/3: 302-304.
- 209 Karet FE, Finberg KE, Nelson D, Nayir A, Mocan H, Sanjad SA, Rodriguez-Soriano J, Santos F, Cremers  
CWRJ, Di Pietro A, Hoffbrand BI, Winiarski J, Bakkaloglu A, Özen S, Dusunsal R, Goodyer P, Hutton SA,  
Wu DK, Skvorak AB, Morton CC, Cunningham MJ, Jha V, Lifton RP  
Mutations in the gene encoding B1 subunit of H+-ATPase cause renal tubular acidosis with sensorineural  
deafness.  
*Nat Genet* 1999; 21: 84-90.
- 210 McGuirt WT, Prasad SD, Griffith AJ, Kunst HPM, Green GE, Sphargel KB, Runge C, Huybrechts C,  
Mueller RF, Lynch E, King MC, Brunner HG, Cremers CWRJ, Takanos M, Li SW, Arita M, Mayne R,  
Prockop DJ, Van Camp G, Smith RJH  
Mutations in COL11A2 cause non-syndromic hearing loss (DFNA13).  
*Nat Genet* 1999; 23: 413-419.
- 211 Rohmann E, Brunner HG, Kayserili H, Uyguner O, Nürnberg G, Lew ED, Dobbie A, Eswarakumar VP,  
Uzumcu A, Ulubil-Emeroglu M, Leroy JG, Li Y, Becker C, Lehnerdt K, Cremers CWRJ, Yüksel-Apak M,  
Nürnberg P, Kubisch C, Schlessinger J, Van Bokhoven H, Wollnik B  
Mutations in different components of FGF signaling in LADD syndrome.  
*Nat Genet* 2006; 38:414-417.
- 212 Swinnen FK, De Leenheer EM, Coucke PJ, Cremers CW, Dhooge IJ  
Audiometric, surgical, and genetic findings in 15 ears of patients with osteogenesis imperfecta.  
*Laryngoscope* 2009; 119/6: 1171-1179
- 213 Cremers CWRJ, Smith RJH  
Genetic Hearing Impairment. Its clinical presentations.  
*Adv Otorhinolaryngol* 2002; 61: 1-248.
- 214 De Heer AMR, Collin RWJ, Huygen PLM, Rouwette M, Kunst HPM, Kremer H, Cremers CWRJ  
Postlingual onset of progressive sensorineural hearing loss and normal vestibular findings in a Dutch  
DFNB7/11 family with a novel mutation in TMC1  
*Audiol Neurotol* 2010 in press.
- 215 Schraders M, Lee M, Oostrik J, Huygen PLM, Ali G, Hoefsloot LH, Veltman JA, Cremers FPM, Basit S,  
Ansar M, Cremers CWRJ, Kunst HPM, Ahmed W, Admiraal RJC, Leal SM, Kremer H  
Homozygosity mapping reveals mutations of GRXCR1 as a cause of autosomal- recessive nonsyndromic  
hearing impairment.  
*Am J Hum Genet* 2010; 86: 138-147.

- 216 Li Y, Pohl E, Boulouiz R, Schraders M, Nürnberg G, Charif M, Admiraal RJC, Baessmann I, Kandili M, Veltman JA, Nürnberg P, Kubisch C, Barakat A, Kremer H, Wollnik B.  
Mutations in TPRN cause a prgressive form of autosomal recessive nonsyndromic hearing loss.  
*Am J Hum Genet* 2010; 86: 479-484.
- 217 Schraders M, Oostrik J, Huygen PLM, Strom TM, Wijk van E, Kunst HPM, Hoefsloot LH, Cremers CWRJ, Admiraal RJC, Kremers H  
Mutations in PTPRQ are a cause of autosomal recessive nonsyndromic hearing impairment DFNB84 and associated with vestibular dysfunction.  
*Am J Hum Genet* 2010 in press.
- 218 Francois J, de Bie S, Matton-van Leuven MTh.  
Le Conseil genetique dans la surdite congenitale isolee.  
*Acta Genet Med Gemellol* 1975; 24: 295-297.
- 219 Cremers CWRJ  
Erfelijkheidsadvies bij doofheid met onbekende oorzaak.  
*Ned Tijdschr Geneesk* 1989; 133: 1186.
- 220 Newton VE  
Genetic counseling for isolated hearing loss.  
*J Laryng Otol* 1989; 103: 12-15.
- 221 Ryan AF  
Gene therapy of cochlear deafness. Present concepts and future aspects.  
*Adv Oto-Rhino-Laryng* 2009; vol 66: 1-119.
- 222 Politzer A  
*Lehrbuch der Ohrenheilkunde für praktische Ärzte und Studierenden.*  
Stuttgart: Ferdinand Enke 1887 2e ed.
- 223 Ruben RJ  
The history of the genetics of hearing impairment.  
*Ann NY Acad Sci* 1991; 630: 6-15.
- 224 Ruben RJ  
William Wilde's Census of the deaf: A 19th century report as a model for the 21st century.  
*Otol Neurotol* 2010; 31: 352-359.
- 225 Andrews, McMeel.  
*Words of wisdom.*  
Ariel Books. Universal Press. Syndicate Company, Kansas City 1992.
- 226 Mudry A  
The history of the microscope for use in ear surgery.  
*Am J Otol* 2000;6:877-886.
- 227 Hoeksema PE  
*Van macro- tot micro-oorchirurgie*  
Inaugurele rede 15 juni 1965 Rijksuniversiteit Groningen.  
Uitg JB Wolters Groningen 1965.

- 228 Marres EHMA  
*Differentiatie in de Keel-, Neus- Oorheelkunde.*  
 Inaugurele rede 13 november 1970, Katholieke Universiteit Nijmegen.  
 Uitg Dekker & van de Vegt, Nijmegen.
- 229 Wullstein H  
 Die Tympanoplastiek als Gehörverbessernde Operation bei Otitis media chronica und Ihre Resultate.  
*Proc V. International Congress of Oto-Rhino-Laryngology* (Amsterdam) 1953, pg. 104.
- 230 Zöllner F  
 Hörverbessernde Eingriffe am Schalleitungsapparat.  
*Proc V. International Congress of Oto-Rhino-Laryngology* (Amsterdam) 1953, pg. 119.
- 231 Rosen S  
*Mobilization of the stapes to restore hearing in otosclerosis.*  
*New York J Med* 1953; 53: 2650-2653.
- 232 Rosen S  
 Restoration of hearing in otosclerosis by mobilization of the fixed stapedial footplate. An analysis of results.  
*Laryngoscope* 1955; 65: 224-229.
- 233 Shea JJ  
 Fenestration of the oval window.  
*Ann Otol Rhinol Laryngol* 1958; 67: 932-951.
- 234 Shea J, Sanabria F, Smyth G  
 Teflon piston operation for otosclerosis.  
*Arch Otolaryngol* 1962; 76: 516-521.
- 235 Wittmaack K  
*Über die normale und pathologische Pneumatisation des Schläfenbeines einschliesslich ihrer Beziehungen zu den Mittelohrerkrankungen.*  
 Verlag Gustav Fischer, Jena, 1918.
- 236 Körner O, Grünberg K  
*Die otitischen erkrankungen des Hirns, der Hirnhäute und der Blutleiter.*  
 Fünfte Auflage. Verlag JF Bergmann, München, 1925.
- 237 Jansen C  
 Die Erhaltung des äusseren Gehörgangs bei der Radicaloperation und eine art der Tympanoplastik.  
*HNO*, 1962; 4: 36.
- 238 Jansen C  
 Zur Geschichte der konservativen Radicaloperationen des Ohres.  
*Pract Oto-Rhino-Laryng* 1969; 31: 154.
- 239 De Foer B, Vercruyssen JP, Pilet B, Michiels J, Verriest R, Pouillon M, Somers T, Casselman JW, Offeciers E  
 Single-shot, turbo spin-echo, diffusion-weighted imaging versus spin-echo-planar, diffusion weighted imaging in the detection of acquired middle ear cholesteatoma.  
*Otol Neurotol* 2006; 27: 441-442.

- 240 Vercruysse JP, De Foer B, Pouillon M, Somers T, Casselman JW, Offeciers E  
The value of diffusion-weighted MR imaging in the diagnosis of primary acquired and residual cholesteatoma: a surgical verified study of 100 patients.  
*Eur Radiol* 2006; 16: 1461-1467.
- 241 De Foer B, Vercruysse JP, Pilet B, Michiels J, Verriest R, Pouillon M, Somers T, Casselman JW, Offeciers E  
Single-shot turbo spin-echo, diffusion-weighted imaging versus spin-echo-planar, diffusion weighted imaging in the detection of acquired middle ear cholesteatoma.  
*Am J Neuroradiol* 2006; 27: 1480-1482.
- 242 De Foer B, Vercruysse JP, Bernaerts A, Maes J, Deckers F, Michiels J, Somers T, Pouillon M, Offeciers E, Casselman JW  
The value of single-shot turbo spin-echo diffusion-weighted MR imaging in the detection of middle ear cholesteatoma.  
*Neuroradiol* 2007; 49: 841-848.
- 243 De Foer B, Vercruysse JP, Pouillon M, Somers T, Casselman JW, Offeciers E  
Value of high-resolution computed tomography and magnetic resonance imaging in the detection of residual cholesteatoma in primary bony obliterated mastoid.  
*Am J Otolaryngol* 2007; 28: 230-234.
- 244 De Foer B, Vercruysse JP, Bernaerts A, Deckers F, Pouillon M, Somers T, Casselman JW, Offeciers E  
Detection of postoperative residual cholesteatoma with non-echo-planar diffusion-weighted magnetic resonance imaging.  
*Otol Neurotol* 2008; 29(4): 513-517.
- 245 Vercruysse JP, De Foer B, Somers T, Casselman JW, Offeciers E  
Mastoid and epitympanic only obliteration in pediatric cholesteatoma.  
*Otol Neurotol* 2008; 29(7): 953-960.
- 246 De Foer B, Vercruysse JP, Bernaerts A, Meerschaert J, Kenis C, Pouillon M, Beuckelaar L, Michiels J, Bogaerts K, Deckers F, Somers T, Hermans R, Offeciers E, Casselman JW  
Value of non echo-planar diffusion-weighted MR imaging versus delayed post gadolinium T1-weighted MR imaging for the detection of middle ear cholesteatoma  
*Radiology* 2009; in press.
- 247 Feenstra L  
*Ter Ore*  
Openbare les, lectoraat in de KNO-Heelkunde.  
Vrije Universiteit Amsterdam 1977; pp. 1-20.
- 248 Marres EHMA  
*Differentiatie in de Keel-, Neus- en Oorheelkunde*  
Afscheidsrede 28 mei 1993, Rijksuniversiteit Limburg.
- 249 Cremers CWRJ, Mylanus EAM, Snik AFM  
Eindrapport Ontwikkelingsgeneeskunde Project De Bone Anchored Hearing Aid 190-1992.  
Nijmegen 1993, Academisch Ziekenhuis Nijmegen, pp. 1-42.



- 250 Snik AFM, Cremers CWRJ  
Health-Economic Evaluation of implantable hearing devices.  
*ENT & Audiology News* 2010; 9: 96-97.
- 251 Cremers CWRJ, Snik AFM, Beynon A.  
Een in het schedelbeen verankerd hoortoestel voor beengeleidingsversterking.  
*Ned Tijdschr Geneeskd* 1991; 135: 468-471.
- 252 Beynon AJ, Mylanus EAM, Snik AFM, Cremers CWRJ  
Bone Anchored Hearing Aid. Een alternatief voor een beengeleidingshoortoestel.  
*Tijdschr Logopedie en Foniatrie*, 1992; 64: 53-57.
- 253 Cremers CWRJ, Snik AFM, Beynon AJ.  
Hearing with the standard bone anchored hearing aid (BAHA HC 200) compared to a conventional bone conduction hearing aid.  
*Clin Otolaryngol* 1992; 17: 275-279.
- 254 Cremers CWRJ, Snik AFM, Beynon AJ  
Hörvergleich zwischen einem im Schädelknochen verankerten und einem konventionellen Knochenleitungshörgerät.  
*Otorhinolaryngol Nova* 1992; 2: 113-117.
- 255 Snik AFM, Jorritsma FF, Cremers CWRJ, Beynon AJ, Berge NW van den  
The super-bass bone anchored hearing aid compared to conventional hearing aids. Audiological results and the patients opinion.  
*Scand Audiol* 1992; 21: 157-161.
- 256 Mylanus EAM, Beynon AJ, Snik AFM, Cremers CWRJ  
Percutaneous titanium implantation in the skull for the bone-anchored hearing aid.  
*J Investigative Surg*, 1994; 7: 327-332.
- 257 Mylanus EAM, Cremers CWRJ  
A one stage surgical procedure for placement of percutaneous implants for the bone anchored hearing aid.  
*J Laryng Otol* 1994; 108: 1031-1035.
- 258 Mylanus EAM, Cremers CWRJ, Snik AFM, Berge NW van den  
Clinical results of percutaneous implants in the temporal bone.  
*Arch Otolaryngol* 1994; 120: 81-85.
- 259 Mylanus EAM, Snik AFM, Cremers CWRJ, Jorritsma FF, Verschuure H  
Audiological results with the bone anchored hearing aid HC200. Multicenter results.  
*Ann Otol Rhinol Laryngol* 1994; 103: 368-374.
- 260 Mylanus EAM, Snik AFM, Jorritsma FJ, Cremers CWRJ  
Audiological results of the "superbass" Bone Anchored Hearing Aid HC220, multicenter results.  
*Ear and Hearing*, 1994; 15: 87-92.
- 261 Mylanus EAM, Snik AFM, Cremers CWRJ  
Influence of thickness of the skin and subcutaneous tissue covering the mastoid on bone-conduction thresholds obtained transcutaneously versus percutaneously.  
*Scand Audiology*, 1994; 23: 201-203.

- 262 Snik AFM, Mylanus EAM, Cremers CWRJ  
Speech recognition with the bone-anchored hearing aid determined objectively and subjectively.  
*J Ear Nose Throat*, 1994a; 73: 115-117.
- 263 Snik AFM, Mylanus EAM, Cremers CWRJ  
Aided free-field thresholds in children with conductive hearing loss, fitted with air or bone-conduction hearing aids.  
*Int J Ped Otorhinolaryngol*, 1994b; 30: 133-142.
- 264 Mylanus EAM, Snik AFM, Jorritsma FJ, Cremers CWRJ  
Audiological results of the "superbass" Bone Anchored Hearing Aid HC220, multicenter results.  
*Bone Anchored Applications* 1995; 2: 3-8.
- 265 Mylanus EAM, Snik AFM, Cremers CWRJ  
Patient's opinion of bone-anchored vs conventional hearing aids.  
*Arch Otolaryngol & Head and Neck* 1995; 121: 421-425.
- 266 Snik AFM, Mylanus EAM, Cremers CWRJ  
The Bone-Anchored Hearing Aid compared with conventional hearing aids: Audiological results and the patients' opinion.  
*Otolaryngol Clin North-America* 1995; 28.1: 73-83.
- 267 Snik AFM, Mylanus EAM, Cremers CWRJ  
Bone-anchored hearing aids in patients with sensorineural hearing loss and persistent otitis media.  
*Clinical Otolaryngol* 1995; 20: 31-35.
- 268 Mylanus EAM, Pouw van der CTM, Snik AFM, Cremers CWRJ  
Intraindividual comparison of the Bone Anchored Hearing Aid and air-conduction hearing aids.  
*Arch Otolaryngol H&N Surg* 1998; 124: 271-276.
- 269 Pouw van der CTM, Carlsson P, Cremers CWRJ, Snik AFM  
A new more powerful bone anchored hearing aid: first results  
*Scand Audiol* 1998; 27: 179-182.
- 270 Pouw van der CTM, Johansson CB, Mylanus EAM, Albrektsson T, Cremers CWRJ  
Removal of titanium implants from the temporal bone; histological findings.  
*Am J Otol* 1998; 19: 46-51.
- 271 Pouw van der CTM, Snik AFM, Cremers CWRJ  
Audiometric results of bilateral bone anchored hearing aid application in patients with bilateral congenital aural atresia.  
*Laryngoscope* 1998; 108: 548-553.
- 272 Snik AFM, Beynon AJ, Pouw van der KCTM, Mylanus EAM, Cremers CWRJ  
Binaural application of the bone-anchored hearing aid.  
*Ann Otol Rhinol Laryngol* 1998; 107/3: 187-193.
- 273 Snik AFM, Dreschler WA, Tange RA, Cremers CWRJ  
Short and long term results with implantable transcutaneous and percutaneous bone-conduction devices.  
*Arch Otolaryngol & Head and Neck Surg* 1998; 124: 265-268.

- 274 Snik AFM, Mylanus EAM, Cremers CWRJ  
Implantable hearing devices for sensorineural hearing loss: a review of the audiometric data.  
*Clin Otolaryngol* 1998; 23: 414-419.
- 275 Pouw van der CTM, Snik AFM, Cremers CWRJ.  
The BAHA HC200/300 in comparison with conventional bone conduction hearing aids.  
*Clin Otolaryngol* 1999; 24: 171-176.
- 276 Pouw van der CTM, Mylanus EAM, Cremers CWRJ  
Percutaneous implants in the temporal bone for securing a bone conductor: Surgical methods and results.  
*Ann Otol Rhinol Laryngol* 1999; 108: 532-537.
- 277 Bosman AJ, Snik AFM, Pouw van der CTM, Mylanus EAM, Cremers CWRJ  
Audiometric evaluation of bilaterally fitted bone-anchored hearing aids.  
*Audiology* 2001; 40(3): 158-167.
- 278 Snik AFM, Mylanus EAM, Cremers CWRJ  
The Bone-Anchored Hearing Aid: A solution for previously unresolved otologic problems.  
*Otolaryngol Clin North Am* 2001; 34(2): 365-372.
- 279 Mylanus EAM, Johansson CB, Cremers CWRJ  
Craniofacial titanium implants and chronic pain: histological findings  
*Otol Neurotol* 2002; 23/6: 920-925.
- 280 Snik AFM, Mylanus EAM, Cremers CWRJ  
The Bone Anchored Hearing Aid in patients with a unilateral airborne gap.  
*Otol & Neurotol* 2002; 23: 61-66.
- 281 Hol MKS, Spath MA, Krabbe PFM, Pouw CTM van der, Snik AFM, Cremers CWRJ, Mylanus EAM  
The Bone-Anchored Hearing Aid; Quality-of-life assesement  
*Arch Otolaryngol & Head and Neck Surg* 2004; 130: 394-399.
- 282 Hol MKS, Bosman AJ, Snik AFM, Mylanus EAM, Cremers CWRJ  
Bone anchored hearing aid in unilateral inner ear deafness: a study of 20 patients  
*Audiol Neurotol* 2004; 9: 274-281.
- 283 Snik AFM, Bosman AJ, Mylanus EAM, Cremers CWRJ  
Candidacy for the bone-anchored hearing aid  
*Audiol Neurotol* 2004; 9: 190-196.
- 284 Hol MKS, Bosman AJ, Snik AFM, Mylanus EAM, Cremers CWRJ  
Bone-anchored hearing aids in unilateral inner ear deafness: an evaluation of audiometric and patient outcome measurements.  
*Otol Neurotol* 2005;26:999-1006.
- 285 Hol MKS, Cremers CWRJ, Coppens-Schellekens W, Snik AFM  
The BAHA-softband. A new treatment for young children with bilateral congenital aural atresia.  
*Int J Pediatr Otorhinolaryng* 2005;69:973-980.
- 286 Hol MKS, Snik AFM, Mylanus EAM, Cremers CWRJ  
Does the bone-anchored hearing aid have a complementary effect on audiological and subjective outcomes in patients with unilateral conductive hearing loss?  
*Audiol Neurotol* 2005;10:159-168.

- 287 Hol MKS, Snik AFM, Mylanus EAM, Cremers CWRJ  
Long-term results of bone-anchored hearing aid recipients who had previously used airconduction hearing aids.  
*Arch Otolaryngol & Head and Neck Surg* 2005;131:321-325.
- 288 Snik AFM, Mylanus EAM, Proops D, Wolfaardt J, Hodgetts B, Somers T, Niparko J, Wazen J, Sterkers O, Cremers CWRJ, Tjellström A.  
Consensus statements on the BAHA system: where do we stand at present?  
*Ann Otol Rhinol Laryngol* 2005; 114(suppl 195): 2-12.
- 289 Bosman AJ, Snik AFM, Mylanus EAM, Cremers CWRJ  
Fitting range of the BAHA Cordelle.  
*Int J Audiol* 2006;45:429-437.
- 290 Kunst SJW, Hol MKS, Snik AFM, Mylanus EAM, Cremers CWRJ  
Rehabilitation of patients with conductive hearing loss and moderate mental retardation by means of a Bone-Anchored Hearing Aid.  
*Otol Neurotol* 2006;27:653-658.
- 291 Kunst SJW, Hol MK, Cremers CW, Mylanus EA.  
Bone-anchored hearing aid in patients with moderate mental retardation: Impact and benefit assessment.  
*Otol Neurotol* 2007; 28: 793-797.
- 292 Bosman AJ, Snik AFM, Mylanus EAM, Cremers CWRJ  
Fitting range of the BAHA Intenso  
*Int J of Audiol* 2008;48 346-352.
- 293 Kunst SJW, Hol MKS, Mylanus EAM, Leijendeckers JM, Snik AFM, Cremers CWRJ  
Subjective Benefit after BAHA system application in patients with congenital unilateral conductive hearing impairment.  
*Otol Neurotol* 2008; 29: 353-358.
- 294 Kunst SJW, Leijendeckers JM, Mylanus EAM, Hol MKS, Snik AFM, Cremers CWRJ  
BAHA application for unilateral congenital conductive hearing impairment: audiometric results.  
*Otol Neurotol* 2008, 29: 2-7
- 295 Snik, A, Leijendeckers J, Mylanus E, Hol M, Cremers C.  
The bone anchored hearing aid for children; recent developments.  
*Int. J. Audiol* 2008;47:554-559.
- 296 Verhagen CVM, Hol MKS, Coppens-Schellekens W, Snik AFM, Cremers CWRJ  
De BAHA softband. Een nieuwe behandeling voor jonge kinderen met bilaterale congenitale gehoorgangatresie.  
*Ned Tijdschr KNO-Heelkunde* 2008; 14: 7-11
- 297 Verhagen CVM, Hol MKS, Coppens-Schellekens W, Snik AFM, Cremers CWRJ.  
The Baha Softband. A new treatment for young children with bilateral congenital aural atresia.  
*Int J Ped Otorhinolaryngol* 2008; 72: 1455-1459.
- 298 de Wolf MJF, Hol MKS, Huygen PLM, Mylanus EAM, Cremers CWRJ.  
The Nijmegen results with BAHA application in 101 children; nineteen years of experience and the use of a simplified surgical technique.  
*Ann Otol Rhinol Laryngol* 2008; 117:805-814.



- 299 de Wolf MJF, Hol MKS, Mylanus EAM, Huygen PLM, Cremers CWRJ.  
Clinical outcome of the simplified surgical technique for Baha implantation.  
*Otol Neurotol* 2008;29:1100-1108.
- 300 Verhaegen VJO, Mulder JJS, Mylanus EAM, Cremers C, Snik AFM.  
Profound mixed hearing loss: Bone-Anchored Hearing Aid system or Cochlear Implant?  
*Ann Otol Rhinol Laryngol* 2009;118:693-697.
- 301 de Wolf MJF, Leijendeckers JM, Mylanus EAM, Hol MKS, Snik AFM, Cremers CWRJ  
Age-related use and benefit of the Bone-Anchored Hearing Aid compact.  
*Otol Neurotol* 2009;30:787-792.
- 302 de Wolf MJF, Hol MK, Mylanus EA, Cremers CW  
Bone-anchored hearing aid surgery in older adults: implant loss and skin reactions.  
*Ann Otol Rhinol Laryngol* 2009;118:525-531.
- 303 Hol MK, Kunst SJ, Snik AF, Cremers CW  
Pilot study on the effectiveness of the conventional CROS, the transcranial CROS and the BAHA transcranial CROS in adults with unilateral inner ear deafness.  
*Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2009. In press.
- 304 Dun CAJ, de Wolf MJF, Mylanus EAM, Snik AF, Hol MKS, Cremers CWRJ  
Bilateral Baha application in children: the Nijmegen experience from 1996 to 2008.  
*Otol Neurotol* 2010. In press.
- 305 Snik AFM, Cremers CWRJ  
Health economic evaluation of implantable hearing devices.  
*ENT & Audiology News* 2010; 19: 96-97.
- 306 Mylanus E.A.M.  
*The Bone Anchored Hearing Aid. Clinical and audiological aspects*  
PhD Thesis 1994, Katholieke Universiteit Nijmegen
- 307 van der Pouw K  
*Bone Anchored Hearing. Short and long term results.*  
PhD Thesis 1998, Katholieke Universiteit Nijmegen
- 308 Hol M.K.S.  
*BAHA. New indications and long-term patients satisfaction.*  
PhD Thesis 2005, Radboud Universiteit Nijmegen
- 309 Kunst S.  
*BAHA. An evaluation of extended indications as mental retardation and unilateral hearing impairments.*  
PhD Thesis 2008, Radboud Universiteit Nijmegen
- 310 Tjellstrom A  
Bone Anchored Hearing Aids: from a test project to an establishing clinical routine.  
*ENT & Audiology News* 2010; 19: 38-40.
- 311 Cremers C, Hoogland G  
Pediatric Otology  
*Adv Otorhinolaryngol* 1988; vol 40: pp 1-168.

- 312 Van den Broek P, Cremers C, Hoogland G  
Neuro-otology and skull base surgery.  
*Adv Otorhinolaryngol* 1983; vol 34, pp. 1-279.
- 313 Fisch U, Cremers C, Lenartz T, Weber B, Babighian G, Uziel A, Proops D, Fitzgerald O'Connor A, Charachon R, Helms J, Fraysse B  
Initial results: Vibrant Soundbridge.  
*ENT-news* 1998; 7/4: 107-112.
- 314 Snik AFM, Mylanus EAM, Cremers CWRJ, Dillier N, Fisch U, Gnadeberg D, Lenarz T, Mazoli M, Babighian G, Uziel AS, Cooper HR, O'Connor AF, Fraysse B, Charachon R, Shehata-Dillier WE.  
Multicenter audiometric results with the Vibrant soundbridge, a semi-implantable hearing device for sensorineural hearing impairment  
*Otolaryngol Clin North Am* 2001; 34(2): 373-387.
- 315 Cremers CWRJ, Snik AFM  
De Vibrant TM soundbridge, een semi-implanteerbaar hoortoestel voor perceptieve slechthorendheid.  
*Ned Tijdschr KNO-Heelkunde* 1999; 5: 158-161.
- 316 Snik AFM, Cremers CWRJ  
The effect of the "floating mass transducer" in the middle ear on hearing sensitivity.  
*Am J Otol* 2000; 21: 42-48.
- 317 Snik AFM, Van Duijnhoven NTL, Mylanus EAM, Cremers CWRJ  
Estimated cost-effectiveness of active middle ear implantation in hearing impaired patients with severe external otitis.  
*Arch Otolaryngol* 2006; 132/11: 1210-1215.
- 318 Snik AFM, van Duijnhoven NTL, Mulder JJS, Cremers CWRJ  
Evaluation of the subjective effect of middle ear implantation in hearing-impaired patients with severe external otitis.  
*J Am Acad Audiol* 2007; 18: 496-503.
- 319 Cremers CWRJ, Verhaegen VJO, Snik AFM  
The Floating Mass Transducer of the Vibrant Soundbridge Interposed between the Stapes and Tympanic Membrane after Incus Necrosis.  
*Otol Neurotol* 2009; 30:76-78.
- 320 Snik AFM, Cremers CWRJ  
Health-Economic evaluation of implantable hearing devices.  
*ENT & Audiol News* 2010; 19: 96-97.
- 321 Baars van F.M.  
*Glomustumoren en heredititeit*  
PhD Thesis 1980, Katholieke Universiteit Nijmegen
- 322 Rijn van P.M.  
*Causes of early childhood deafness*  
PhD Thesis 1989, Katholieke Universiteit Nijmegen

- 323 Garretsen A.J.T.M.  
*Osteogenesis Imperfecta type I, Otological and Clinical Genetic Aspects*  
 PhD Thesis 1992, Katholieke Universiteit Nijmegen
- 324 Teunissen E.  
*Major and minor congenital anomalies of the ear. Classification and surgical results.*  
 PhD Thesis 1992, Katholieke Universiteit Nijmegen
- 325 Strübbe E.H.  
*Het Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndroom*  
 PhD Thesis 1993, Rijksuniversiteit Groningen
- 326 Marres H.A.M.  
*Genetic deafness with special reference to branchiogenic syndromes*  
 PhD Thesis 1994, Katholieke Universiteit Nijmegen
- 327 Leeuwen van J.P.P.M.  
*Acoustic Neuroma*  
 PhD Thesis 1995, Katholieke Universiteit Nijmegen
- 328 Aarem van A  
*The heterogeneity of Usher Syndrome Type II*  
 PhD Thesis 1996, Katholieke Universiteit Nijmegen
- 329 Kunst HPM  
*Autosomal dominant inherited types of hearing loss. Phenotype-and Genotype correlations of DFNA2, DFNA13, DFNA14, DFNA21*  
 PhD Thesis 1999, Katholieke Universiteit Nijmegen
- 330 Wagenaar M  
*The Usher syndrome. A clinical and genetic correlation*  
 PhD Thesis 2000, Katholieke Universiteit Nijmegen
- 331 Admiraal R.J.C.  
*Hearing impairment and associated handicaps. An aetiological study*  
 PhD Thesis 2000, Katholieke Universiteit Nijmegen
- 332 Ensink R  
*Genetic Hearing Impairment. A clinical study of various dominant inherited types*  
 PhD Thesis 2000, Katholieke Universiteit Nijmegen
- 333 Forton G  
*The acoustic neuroma. Clinical and histological aspects*  
 PhD Thesis 2001, Universitaire Instellingen Antwerpen
- 334 De Leenheer E.  
*Autosomal dominant non-syndromic hearing impairment. Some clinical aspects*  
 PhD Thesis 2001, Katholieke Universiteit Nijmegen
- 335 Bom S.J.H.  
*Clinical features of low-frequency hearing impairment (DFNA6/14) and progressive cochleovestibular impairment (DFNA9).*  
 PhD Thesis 2002, Katholieke Universiteit Nijmegen

- 336 Dutt S.N.  
*The Birmingham Bone Anchored Hearing Aid programme. Some Audiological and Quality of Life Outcomes.*  
 PhD Thesis 2002, Katholieke Universiteit Nijmegen
- 337 Heerbeek van N.  
*Eustachian tube function. Some pathophysiological aspects and effects of intervention*  
 PhD Thesis 2002, Katholieke Universiteit Nijmegen
- 338 Peters T.A.  
*The role of rat inner ear epithelia in endolymph homeostasis with special emphasis on the endolymphatic sac*  
 PhD Thesis 2002, Katholieke Universiteit Nijmegen
- 339 Vantrappen G.  
*The Oto-Rhino-Laryngeal manifestations of the Velo-Cardio-Facial Syndrome*  
 PhD Thesis 2003, Katholieke Universiteit Leuven
- 340 Ray J.  
*Cochlear Implants. Surgical, audiological and electrophysiological issues*  
 PhD Thesis 2004, Radboud Universiteit Nijmegen
- 341 Pennings R.J.E.  
*Hereditary deaf-blindness. Clinical and genetic aspects*  
 PhD Thesis Cum Laude 2004, Katholieke Universiteit Nijmegen
- 342 Stinckens Chr.  
*Genetic hearing impairment. Clinical and genetic aspects in BOR-syndrome, Pendred syndrome and DFNB1.*  
 PhD Thesis 2004, Radboud Universiteit Nijmegen
- 343 Kemperman M.  
*Genetic hearing loss. Some clinical and genetic aspects of the BOR-syndrome, DFNA9, DFNA20/26 and DFNB1*  
 PhD Thesis 2004, Katholieke Universiteit Nijmegen
- 344 Reijden van der C.S.  
*Improving the signal to noise ratio of the auditory steady-state response*  
 PhD Thesis 2005, Radboud Universiteit Nijmegen
- 345 Thomas G.  
*The voice of student teachers and teachers. A challenge for teacher training, occupational safety and health care.*  
 PhD Thesis 2005, Radboud Universiteit Nijmegen
- 346 Topsakal V.  
*Genetic Deafness. A clinical audiological approach*  
 PhD Thesis 2006, Universiteit van Antwerpen
- 347 Pahor A.L.  
*Oto-Rhino-Laryngology in Ancient Egypt*  
 PhD Thesis 2006, Radboud Universiteit Nijmegen
- 348 Avoort van der S.J.C  
*Sonotubometry. Measurement of Eustachian tube function*  
 PhD Thesis 2006, Radboud Universiteit Nijmegen



- 349 Plantinga R.F.  
*Hereditary hearing impairment. Clinical and genetic aspects of DFNA8/12, Usher syndrome type III and Wolfram syndrome*  
PhD Thesis 2007, Radboud Universiteit Nijmegen
- 350 Bischoff A.M.L.C.  
*Hereditary hearing impairment. Clinical and genetic aspects in DFNA5, DFNA9 en DFNA11*  
PhD Thesis 2007, Radboud Universiteit Nijmegen
- 351 Pauw R.J.  
*Hereditary Hearing Impairment in Adulthood. Clinical and genetic aspects in DFNA9, DFNA15, Otsc 5 en Otsc 7.*  
PhD Thesis 2007, Radboud Universiteit Nijmegen
- 352 Damen G  
*Cochleaire Implantation and Quality of Life Assessment*  
PhD Thesis 2007, Radboud Universiteit Nijmegen
- 253 Rotteveel L.  
*Cochlear implantation in the compromised cochlea*  
PhD Thesis 2008, Radboud Universiteit Nijmegen
- 354 McDermott A.L.  
*The Benefit and success of the Bone Anchored Hearing Aid*  
PhD Thesis 2008, Radboud Universiteit Nijmegen
- 355 Wyk van E.  
*Dissection of the molecular pathogenesis of Usher syndrome*  
PhD Thesis Cum Laude 2009, Radboud Universiteit Nijmegen
- 356 Beijen J.W.  
*Bilateral hearing and Cochlear Implantation*  
PhD Thesis 2009, Radboud Universiteit Nijmegen
- 357 Kisilevsky V.E.  
*Surgical management of otosclerosis and congenital stapes ankylosis*  
PhD Thesis 2010, Radboud Universiteit Nijmegen
- 358 Archbold S.  
*Deaf education: changed by cochlear implantation?*  
PhD Thesis 2010, Radboud Universiteit Nijmegen
- 359 Coulson Chr.  
*Microtechnologies in Cochlear Implantation*  
PhD Thesis 2010, Radboud Universiteit Nijmegen

